

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047571**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.08.08

(21) Номер заявки
202291334

(22) Дата подачи заявки
2020.10.27

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ G12C-МУТАНТНОГО KRAS**

(31) **62/926,879; 63/030,014**

(32) **2019.10.28; 2020.05.26**

(33) **US**

(43) **2022.08.24**

(86) **PCT/US2020/057496**

(87) **WO 2021/086833 2021.05.06**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

(72) Изобретатель:
**Бхаратхан Инду, Гатиака Симон,
Грэхэм Томас Х., Хань Юнсинь,
Хендерсон Тимоти, Хеннесси
Элизабет, Ма Сяошэнь, Отте Райан,
Палани Анандан, Сломан Дэвид Л.
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A2-2020050890
WO-A1-2020259513
WO-A2-2018119183
WO-A1-2018217651**

(57) Изобретение относится к гетероарильным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют мутантный по G12C белок крысиной саркомы Кирстена (KRAS) и могут применяться в качестве терапевтических средств, для лечения рака. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат указанные гетероарильные соединения или их фармацевтически приемлемые соли. Изобретение также раскрывает способ ингибирования мутантного по G12C белка крысиной саркомы Кирстена (KRAS G12C), способ лечения рака и применение гетероарильных соединений или их фармацевтически приемлемых солей для лечения и профилактики рака и для получения фармацевтических препаратов для этой цели.

B1

047571

047571

B1

Заявка на данное изобретение испрашивает преимущества предварительных заявок США № 62/926879, поданной 28 октября 2019 г., и 63/030014, поданной 26 мая 2020 г., содержание которых полностью включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к некоторым гетероарильным соединениям и их фармацевтически приемлемым солям, которые ингибируют мутантный по G12C белок крысиной саркомы Кирстена (KRAS) и, как ожидается, будут применимы в качестве терапевтических средств, например, для лечения рака. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим соединениям, содержащим такие соединения, а также к способам применения соединений для лечения рака.

Уровень техники изобретения

Белки RAS представляют собой мембраноассоциированные белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды, которые функционируют как молекулярные переключатели. Белки RAS функционируют как компоненты сигнальных путей, передающих сигналы от рецепторов клеточной поверхности для регуляции клеточной пролиферации, выживания и дифференцировки. Белки RAS циклически переключаются между неактивным связанным с GDP состоянием и активным связанным с GDP состоянием.

Наиболее заметными членами подсемейства RAS являются HRAS, KRAS и NRAS, которые в основном причастны ко многим типам рака. Однако существует много других членов, включая DIRAS1, DIRAS2, DIRAS3, ERAS, GEM, MRAS, KIRAS1, KIRAS2, NRAS, RALA, RALB, RAPIA, RAPIB, RAP2A, RAP2B, RAP2C, RASD1, RASD2, RASL10A, RASL10B, RASL11A, RASL11B, RASL12, REM1, REM2, RERG, RERGL, RRAD, RRAS и RRAS2.

Мутации в любой из трех основных изоформ генов RAS (HRAS, NRAS или KRAS) являются одними из наиболее частых событий онкогенеза человека. Мутации KRAS обнаруживаются в 25-30% опухолей. Для сравнения, частота онкогенных мутаций, возникающих у членов семейства NRAS и HRAS, намного ниже (8 и 3% соответственно).

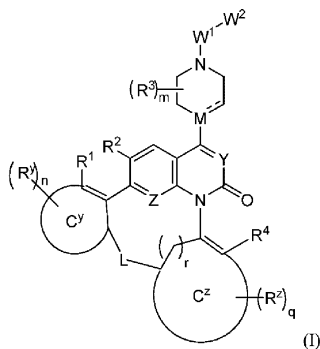
Замена глицина на цистеин в остатке 12 RAS (мутация G12C) является результатом мутации, обычно обнаруживаемой в генах RAS. Крупномасштабные исследования секвенирования рака показывают, что мутация G12C чаще всего возникает при раке легкого, колоректальном раке и раке поджелудочной железы. Гистологический анализ семи типов рака показал, что немелкоклеточный рак легкого составляет наибольшее количество, 70-75%, случаев рака, имеющего мутацию KRAS G12C. См. Lindsay, C.R., et al., Br. J. Cancer, 121, 197-198 (2019).

Соответственно, несмотря на прогресс, достигнутый в этой области, сохраняется потребность в усовершенствованных соединениях и способах для лечения рака, например, путем ингибирования мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS (например, KRAS G12C). Варианты осуществления настоящего изобретения удовлетворяют эту потребность и обеспечивают дополнительные связанные с этим преимущества.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые модулируют мутантные белки KRAS, HRAS и/или NRAS и могут быть ценными фармацевтически активными соединениями для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения селективно ингибируют белок KRAS (G12C).

Соединения формулы (I)



и их фармацевтически приемлемые соли могут модулировать активность KRAS, HRAS и/или активность NRAS и, таким образом, воздействовать на сигнальный путь, который регулирует рост, дифференцировку и пролиферацию клеток, связанных с онкологическими заболеваниями.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) могут ингибировать белок KRAS (G12C). Кроме того, изобретение относится к способам получения соединений формулы (I), способам применения таких соединений для лечения онкологических заболеваний и фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I).

Подробное описание изобретения

Соединения по изобретению.

В варианте осуществления 1 настоящее изобретение относится к соединению, имеющему структурную формулу (I), как показано выше, где:

Y представляет собой N или C(H);

Z представляет собой N или C(R⁵);

M представляет собой C или N;

пунктирная линия в показанном кольце, содержащем M, указывает на необязательную двойную связь;

L представляет собой C₁-C₇-алкилен или C₁-C₇-гетероалкилен, где указанный алкилен или гетероалкилен является незамещенным или замещен 1-5 заместителями, которые независимо выбраны из оксо, фтора, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-фторалкила, amino и гидроксид; или

альтернативно, два geminalных, vicinalных или geminalных заместителей указанного алкилена или гетероалкилена могут вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образовывать кольцо C^L, где указанное кольцо C^L представляет собой C₃-C₆-циклоалкил и где указанное кольцо C^L является незамещенным или замещено 1-3 атомами фтора;

R¹ представляет собой галоген, H, C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-фторалкил или C₁-C₄-гидроксиалкил;

R² представляет собой H, CH₃ или галоген;

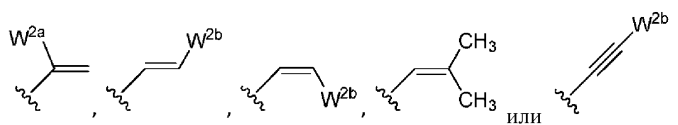
каждый R³ независимо представляет собой:

(a) C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-цианоалкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-гидроксиалкил, C₁-C₄-алкилфенил, оксо или карбокси;

(b) или, альтернативно, два заместителя R³ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членную бицикло- или спироциклическую кольцевую систему с показанным кольцом, содержащим M;

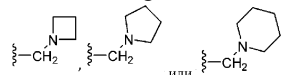
W¹ представляет собой -C(O)- или -S(O)₂-;

W² представляет собой группу формулы



где W^{2a} представляет собой H, CH₃, F, циано, CH₂OH, CH₂CH₂OH или CH₂Br;

W^{2b} представляет собой CH₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂-NH-циклопропил,



R⁴ представляет собой H, C₁-C₄-алкил или C₃-C₅-циклоалкил;

R⁵ представляет собой H или галоген; кольцо C^y представляет собой:

(a) фенил,

(b) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; или

(c) 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий от одного до четырех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^y независимо представляет собой галоген, гидроксид, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-фторалкил, C₁-C₃-алкокси, циано, гидроксид или C₁-C₃-гидроксиалкил;

кольцо C^z представляет собой:

(a) фенил или

(b) 5-6-членный гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S;

каждый R^z независимо представляет собой галоген, гидроксид, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-фторалкил, C₁-C₃-алкокси, циано или C₁-C₃-гидроксиалкил;

индекс m имеет значение 0, 1, 2 или 3;

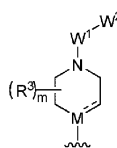
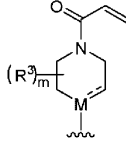
индекс n имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

индекс q имеет значение 0, 1, 2, 3 или 4;

индекс r имеет значение 0 или 1;

или его фармацевтически приемлемой соли.



В варианте осуществления 2 группа  представляет собой ; каждый R³ независимо представляет собой:

(a) C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-цианоалкил, C₁-C₄-фторалкил, C₁-C₄-гидроксиалкил, C₁-C₄-алкилфенил, оксо

или карбокси; или

(b) альтернативно, два заместителя R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членную бицикло- или спироциклическую кольцевую систему с показанным кольцом, содержащим M; и

каждый R^y независимо представляет собой галоген, гидроксид, C_1 - C_3 -алкил, C_1 - C_3 -фторалкил, C_1 - C_3 -алкокси, циано, гидроксид или C_1 - C_3 -гидроксиалкил;

остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1.

В варианте осуществления 3 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где L представляет собой группу $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$, где

X^1 и X^3 независимо представляют собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$ или $-\text{N}(\text{H})-$;

X^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

X^4 отсутствует, представляет собой $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

X^5 отсутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

где:

когда X^1 представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$, тогда X^2 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

когда X^2 представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$, тогда X^1 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$; и

X^5 , если присутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

когда X^3 представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$, тогда X^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{O})-$;

когда X^4 представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$, тогда X^3 представляет собой $-\text{CH}_2-$ и X^5 , если присутствует, представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; и

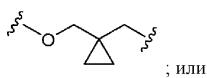
когда X^5 представляет собой $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ или $-\text{N}(\text{H})-$, тогда X^2 и X^4 оба представляют собой $-\text{CH}_2-$;

и остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1 или 2.

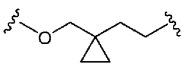
В варианте осуществления 3 и во всех других вариантах осуществления, где L представляет собой группу $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$, X^1 связан с кольцом C^y и X^3 связан с кольцом C^z .

В варианте осуществления 4 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где L представляет собой:

$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;
 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-$;
 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;



; или



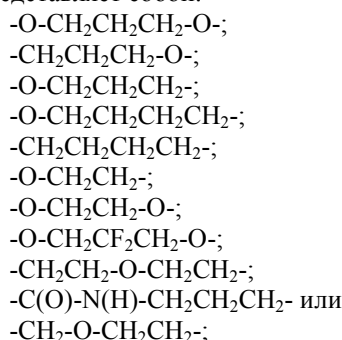
;

и остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1 или 2.

В этих радикалах крайний левый атом линкерной цепи связан с кольцом C^y , а крайний правый атом

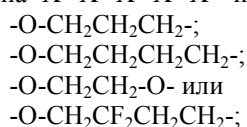
линкерной цепи связан с кольцом C^2 .

В варианте осуществления 5 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где L представляет собой:



и остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1 или 2.

В варианте осуществления 6 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где группа -X¹-X²-X³-X⁴-X⁵- представляет собой:



и остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1 или 2.

В варианте осуществления 7 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R¹ представляет собой фтор и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-6.

В варианте осуществления 8 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R² представляет собой фтор или хлор и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-7.

В варианте осуществления 9 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где R⁴ представляет собой Н или изопропил и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-8.

В варианте осуществления 10 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где индекс m имеет значение 0, 1 или 2 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

В варианте осуществления 11 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где индекс m имеет значение 0 или 1 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

В варианте осуществления 12 индекс m имеет значение 0 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

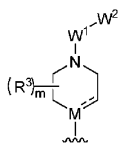
В варианте осуществления 13 индекс m имеет значение 1 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

В варианте осуществления 14 индекс m имеет значение 2 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

В варианте осуществления 15 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как указано в варианте осуществления 10, 11, 13 или 14, где R³ представляет собой метил или -CH₂-CN и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-9.

В варианте осуществления 16 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где M представляет собой N и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-15.

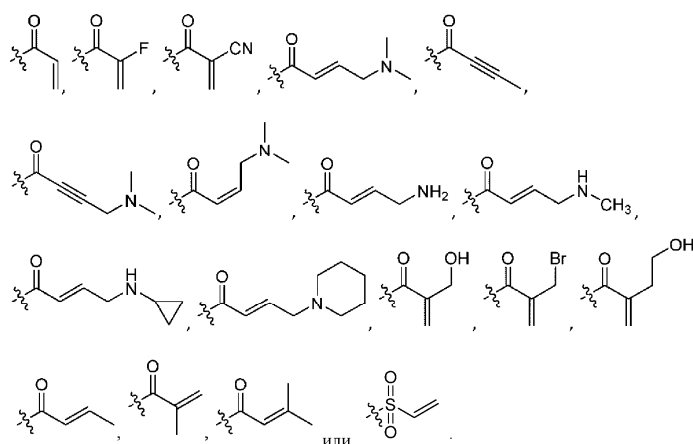
В варианте осуществления 17 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где в



группе двойная связь отсутствует, M представляет собой N и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-15.

В варианте осуществления 18 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где


группа представляет собой



и остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1.

В варианте осуществления 19 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где в

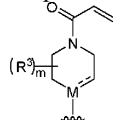


группе  представляет собой

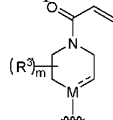


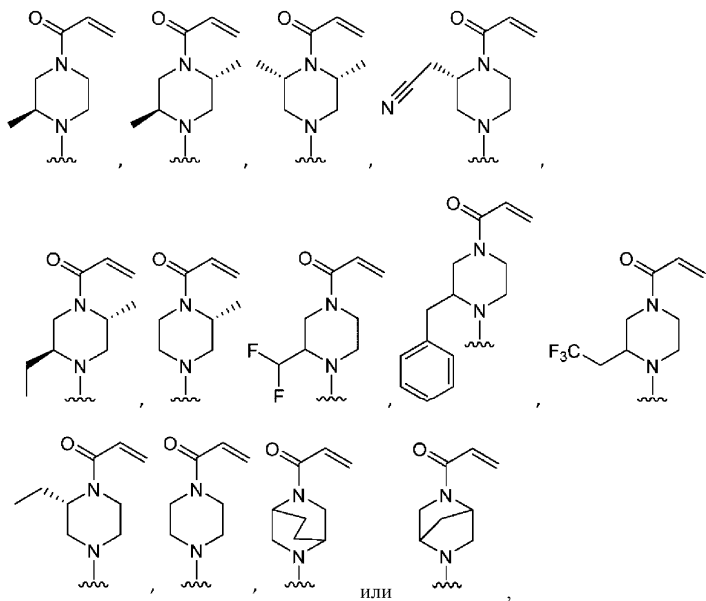
и двойная связь отсутствует, M представляет собой N и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-15.

В варианте осуществления 20 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как



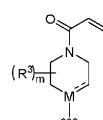
указано в варианте осуществления 19, где группа

 представляет собой

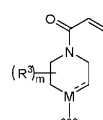


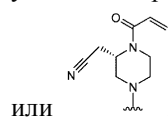
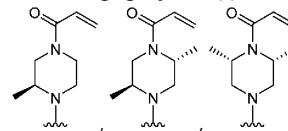
и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-15.

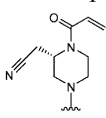
В варианте осуществления 21 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), как



указано в варианте осуществления 19, где группа

 представляет собой



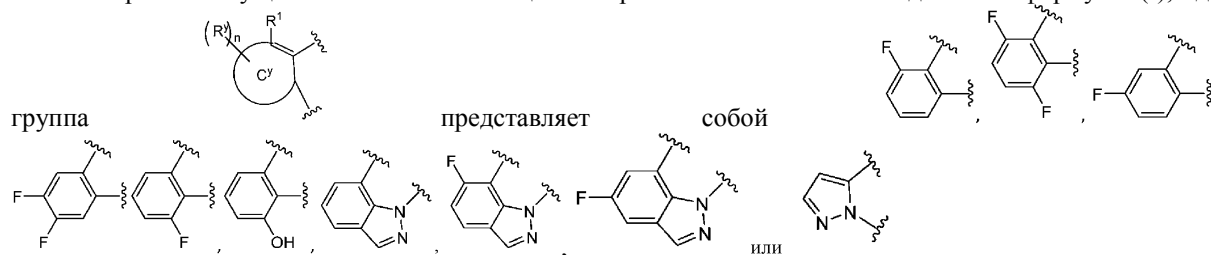
или , и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-15.

В варианте осуществления 22 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где C^y представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до трех

гетероатомов, выбранных из N, O и S; и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-21.

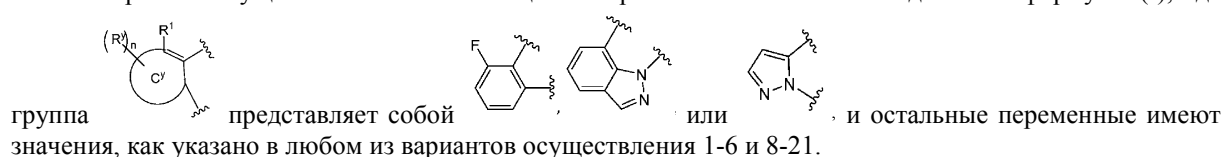
В варианте осуществления 23 C^y представляет собой фенил и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-22.

В варианте осуществления 24 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где



и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-6 и 8-21.

В варианте осуществления 25 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где



В варианте осуществления 26 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где C^z представляет собой фенил или 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S; и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-25.

В варианте осуществления 27 C^z представляет собой фенил или пиридин и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-26.

В варианте осуществления 28 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

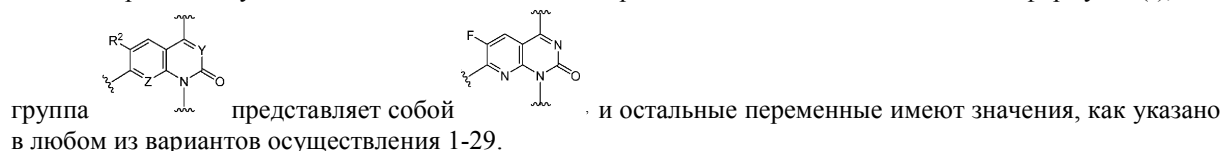


В варианте осуществления 29 группа  представляет собой  и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-25.

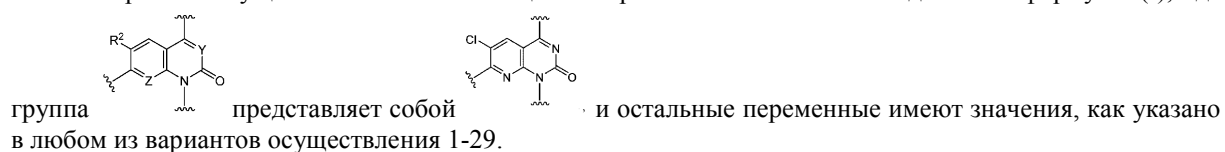
В варианте осуществления 30 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где Y представляет собой N и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-29.

В варианте осуществления 31 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где Z представляет собой N и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-30.

В варианте осуществления 32 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где



В варианте осуществления 33 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где

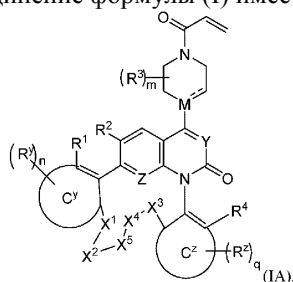


В варианте осуществления 34 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где индекс g имеет значение 0 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-27 и 30-33.

В варианте осуществления 35 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где ин-

декс g имеет значение 1 и остальные переменные имеют значения, как указано в любом из вариантов осуществления 1-27 и 30-33.

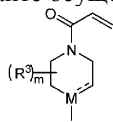
В варианте осуществления 36 соединение формулы (I) имеет формулу (IA)



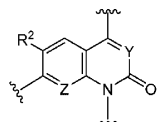
где группа $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$ имеет значение, как указано в варианте осуществления 3; каждый R^3 и каждый R^y имеют значения, как указано в варианте осуществления 2; и R^1 , R^2 , R^4 , R^z , Y , Z , кольцо C^y , кольцо C^z и индексы m , n и q имеют значения, как указано в варианте осуществления 1.

В варианте осуществления 37 соединения, имеющего формулу (IA), группа $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$ имеет значение, как указано в варианте осуществления 5.

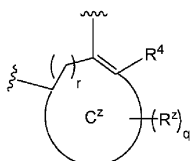
В варианте осуществления 38 настоящее изобретение относится к соединению формулы (IA), где



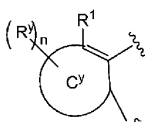
группа имеет значение, как указано в варианте осуществления 21,



группа имеет значение, как указано в варианте осуществления 32,



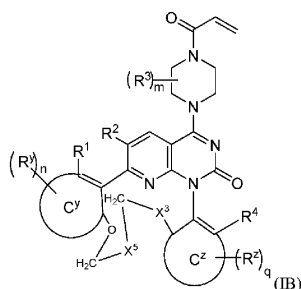
группа имеет значение, как указано в варианте осуществления 28,



группа имеет значение, как указано в варианте осуществления 25, и

L имеет значение, как указано в варианте осуществления 5.

В варианте осуществления 39 настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), имеющему формулу (IB)



где C^y представляет собой фенил;

C^z представляет собой пиридил;

X^3 представляет собой $-CH_2-$ или $-O-$;

X^5 отсутствует, представляет собой $-CH_2-$, $-CF_2-$ или $-C(H)(F)-$;

R^1 представляет собой фтор или хлор;

R^2 представляет собой фтор или хлор;

R^4 представляет собой C_1-C_4 -алкил и

остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 1.

В варианте осуществления 40 соединение имеет формулу (IB) и группа $-O-CH_2-X^5-CH_2-X^3-$ представляет собой:

$-O-CH_2CH_2CH_2-$;

-O-CH₂CH₂CH₂CH₂-;
 -O-CH₂CH₂-O- или
 -O-CH₂CF₂CH₂CH₂- и

остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 39.

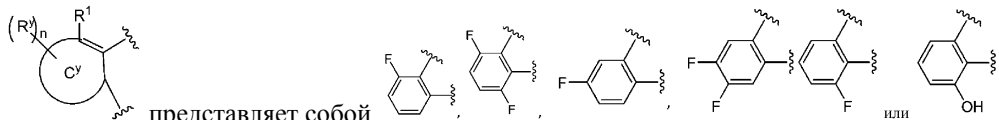
В варианте осуществления 41 соединение имеет формулу (IB) и группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂-.

В варианте осуществления 42 соединение имеет формулу (IB) и группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- представляет собой -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-.

В варианте осуществления 43 соединение имеет формулу (IB) и группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- представляет собой -O-CH₂CH₂-O-.

В варианте осуществления 44 соединение имеет формулу (IB) и группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- представляет собой -O-CH₂CF₂CH₂CH₂-.

В варианте осуществления 45 соединение имеет формулу (IB), где



группа C^y представляет собой

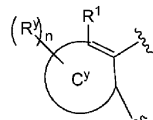
группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- имеет значение, как указано в любом из вариантов осуществления 39-44; и

остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 39.

В варианте осуществления 46 соединение имеет формулу (IB), где



группа C^z представляет собой

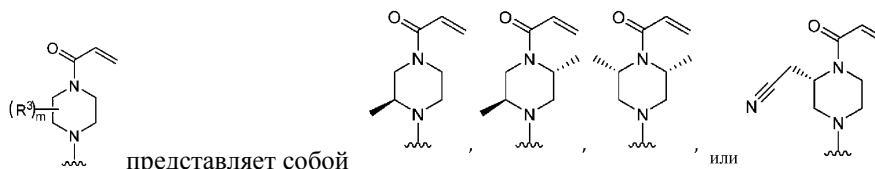


группа C^y имеет значение, как указано в варианте осуществления 39 или 45;

группа -O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- имеет значение, как указано в любом из вариантов осуществления 39-44; и

остальные переменные имеют значения, как указано в варианте осуществления 39.

В варианте осуществления 47 соединение имеет формулу (IB), как указано в варианте осуществле-



ния 39 или 46, где группа C^m представляет собой

В варианте осуществления 48 настоящее изобретение относится к соединению, как описано в любом из примеров 1-20, 50-52, 54-68, 70 и 73-126, как указано ниже, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, которые имеют низкие прогнозируемые дозы для человека при пероральном введении (например, <500 мг, предпочтительно <200 мг один раз в день при пероральном введении), которые являются результатом высокой клеточной активности (например, IC₅₀<100 нМ при 2 ч времени инкубации в фосфо-ERK-анализе) и превосходные доклинические фармакокинетические свойства и свойства стабильности (например, при измерении концентрации соединений в плазме крыс и собак и в исследованиях плазменного клиренса).

Настоящее изобретение включает фармацевтически приемлемые соли соединений, определенных в настоящем документе, включая фармацевтически приемлемые соли всех структурных формул, вариантов осуществления и классов, определенных в настоящем документе. Ссылка на соединения структурной формулы (I) включает соединения других общих структурных формул, таких как формулы (IA) и (IB), и варианты осуществления, подпадающие под формулу (I).

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение.

Как используется во всем настоящем описании, "соединение формулы (I)" следует понимать как включающее "соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль". И "соединение формулы (I)" следует понимать как включающее "соединение формулы (IA)" и "соединение

формулы (IV)" (и фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (IA) и формулы (IV)).

"Алкил", а также другие группы, имеющие префикс "алк", такие как алкокси и т.п., означает углеводные цепи, которые могут быть линейными или разветвленными, или их комбинациями, содержащие указанное число атомов углерода. В конкретных вариантах осуществления линейные алкильные группы имеют 1-6 атомов углерода и разветвленные алкильные группы имеют 3-7 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор- и трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил и т.п.

"Алкилен" относится к необязательно замещенным алкиленовым радикалам.

Может быть указан числовой диапазон, который относится к общей длине цепи. Например, C₃-C₄-алкилен имеет длину цепи 3 или 4 атома. Если в описании не указано иное, алкиленовые группы могут быть замещены у атомов углерода в радикалах одним или несколькими заместителями, которые независимо представляют собой оксо, фтор, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-фторалкил, amino, гидроксид или два геминальных, или вицинальных, или гоминальных замещения могут объединяться с атомами углерода, на которые они замещены, с образованием C₃-C₆-циклоалкила.

"Алкокси" и "алкил-О-" используются взаимозаменяемо и относятся к алкильной группе, связанной с кислородом.

"Алкилфенил" относится к C₁-C₄-алкилу, замещенному фенильной группой. Фенильная группа может находиться в любом месте углеродной цепи, например на конце углеродной цепи.

"Бицикло-кольцевая система" относится к двум соединенным кольцам. Кольца могут быть конденсированными, т.е. иметь два общих соседних атома, или "спироциклическими", т.е. иметь только один общий атом.

"Цианоалкил" относится к алкильной группе, замещенной цианогруппой.

"Циклоалкил" означает насыщенный циклический углеводородный радикал. В конкретных вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет 3-12 атомов углерода, образуя 1-3 карбоциклических кольца, которые конденсированы. Примеры циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, адамантил и тому подобное.

"Фторалкил" включают монозамещенные, а также несколько фторзамещенных алкильных групп, вплоть до перфторзамещенного алкила. Например, включены фторметил, 1,1-дифторэтил, трифторметил или 1,1,1,2,2-пентафторбутил.

"Геминально замещенные" относятся к замещениям (например, функциональные группы), которые присоединены к одному и тому же атому в молекуле. Например, 1,1-дихлорэтан представляет собой молекулу этана, геминально замещенную двумя атомами хлора.

Термин "гетероалкилен" относится к необязательно замещенным алкиленовым радикалам, которые имеют один или несколько атомов скелетной цепи, выбранных из атома, отличного от углерода, например кислорода, азота или серы. Может быть указан числовой диапазон, который относится к общей длине цепи. Например, C₁-C₇-гетероалкилен имеет длину цепи от 1 до 7 атомов. Например, радикал -OCH₂CH₂CH₂O- обозначается как "C₃-гетероалкилен", который включает два гетероатома в описании длины атомной цепи. Соединения с остальной частью молекулы осуществляются через концевые атомы углерода, азота, кислорода или серы в гетероалкиленовой цепи (например, с кольцевыми атомами C^y и C^z). Гетероалкиленовые группы могут быть замещенными. Если в описании не указано иное, гетероалкиленовые группы могут быть замещены у атомов углерода в радикалах одним или несколькими заместителями, которые независимо представляют собой оксо, фтор, C₁-C₃-алкил, C₁-C₃-фторалкил, amino, гидроксид или два геминальных, или вицинальных, или гоминальных замещения могут объединяться с атомами углерода, на которые они замещены, с образованием C₃-C₆-циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления гетероалкиленовые группы имеют 1-2 гетероатома, выбранных из атомов азота и кислорода в цепи атомов. В некоторых вариантах осуществления гетероалкиленовые группы имеют один гетероатом, выбранный из атомов азота и кислорода в цепи атомов.

"Гетероарил" относится к ароматическим моноциклическим и бициклическим кольцевым структурам, в которых один или несколько атомов в кольце, гетероатом(ы), представляют собой элемент, отличный от углерода. Гетероатомы обычно представляют собой атомы O, S или N. Примеры гетероароматических групп включают пиридинил, пиримидинил, пирролил, пиридазинил, изоксазоллил, тиазоллил, оксазоллил, индолил, бензоксазоллил, бензотиазоллил и имидазоллил.

"Галоген" или "гало", если не указано иное, включает фтор, хлор, бром и йод. В одном варианте осуществления галоген представляет собой фтор (-F) или хлор (-Cl).

"Гоминально замещенный" относится к замещениям или группам, которые присоединены к молекуле в 1,3-соотношении. Например, 1,3-дихлорпропан ClCH₂CH₂CH₂Cl представляет собой молекулу пропана, которая гоминально замещена двумя атомами хлора.

"Гидроксиалкил" включает монозамещенные, а также множественные гидроксизамещенные алкильные группы.

Когда какая-либо переменная (например, R³, R^y и т.д.) встречается более одного раза в каком-либо компоненте или в формуле (I) или других общих формулах в настоящем документе, ее определение в каждом случае не зависит от ее определения в любом другом случае. Комбинации заместителей и/или

переменных допустимы, только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. При выборе соединений по настоящему изобретению специалисту в данной области техники будет понятно, что различные заместители, т.е. R^3 , R^y и т.д., следует выбирать в соответствии с хорошо известными принципами связности и стабильности химической структуры. Если прямо не указано иное, замещение указанным заместителем разрешено на любом атоме в кольце (например, арильном, гетероарильном кольце или насыщенном гетероциклоалкильном кольце) при условии, что такое замещение кольца химически допустимо и приводит к стабильному соединению. "Стабильное" соединение представляет собой соединение, которое может быть получено и выделено и структура и свойства которого остаются или могут оставаться по существу неизменными в течение периода времени, достаточного для того, чтобы можно было использовать соединение для целей, описанных в настоящем документе (например, терапевтическое или профилактическое введение субъекту).

Термин "замещенный" будет включать множественные степени замещения названным заместителем. Если раскрыты или заявлены несколько групп заместителей, замещенное соединение может быть независимо замещено одной или несколькими раскрытыми или заявленными группами заместителей, отдельно или во множественной степени. Под независимо замещенными подразумевается, что (два или более) заместителя могут быть одинаковыми или разными.

"Вициально замещенный" относится к замещениям или группам, которые присоединены к соседним атомам в молекуле. Например, 1,2-дихлорэтан представляет собой молекулу этана, которая вициально замещена двумя атомами хлора.

Если явно не указано или не указано иное, переменные, изображенные в структурной формуле с "плавающей" связью, такие как R^3 или R^y в формуле (I), допускаются для любого доступного атома углерода в кольце, к которому присоединена переменная. Когда фрагмент отмечен как "необязательно замещенный" в формуле (I) или любом ее варианте осуществления, это означает, что формула (I) или ее вариант осуществления охватывают соединения, которые содержат указанный заместитель (или заместители) в фрагменте и также соединения, которые не содержат указанный заместитель (или заместители) в фрагменте.

Волнистая линия $\sim\sim\sim$, используемая в настоящем документе, указывает точку присоединения к остальной части соединения.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, могут существовать в виде рацематов и рацемических смесей, индивидуальных энантиомеров, диастереоизомерных смесей и индивидуальных диастереоизомеров. Центры асимметрии, присутствующие в соединениях формулы (I), могут независимо друг от друга иметь S-конфигурацию или R-конфигурацию. Соединения по настоящему изобретению включают все возможные энантиомеры и диастереомеры и смеси двух или более стереоизомеров, например смеси энантиомеров и/или диастереомеров во всех соотношениях. Таким образом, энантиомеры являются предметом изобретения в энантиомерно чистой форме, как в виде левовращающих, так и в виде правовращающих антиподов, в виде рацематов и в виде смесей двух энантиомеров во всех соотношениях. В случае цис-транс-изомерии настоящее изобретение охватывает как цис-форму, так и транс-форму, а также смеси этих форм во всех соотношениях. Настоящее изобретение предназначено для включения всех таких стереоизомерных форм соединений формулы (I). Если структурная формула или химическое название определяют конкретную конфигурацию в стереоцентре, то подразумевается энантиомер или стереоизомер соединения, полученный из указанного стереоцентра. Если структурная формула соединений формулы (I) указывает на прямую линию в хиральном центре, структурная формула включает стереоизомеры S и R, связанные с хиральным центром, и их смеси.

Соединения формулы (I) могут быть разделены на их индивидуальные диастереоизомеры, например, фракционной кристаллизацией из подходящего растворителя, например метанола или этилацетата или их смеси, или путем хиральной хроматографии с использованием оптически активной неподвижной фазы. Абсолютную стереохимию можно определить с помощью рентгеновской кристаллографии кристаллических продуктов или кристаллических промежуточных продуктов, которые при необходимости дериватизируют реагентом, содержащим центр асимметрии асимметричный центр известной абсолютной конфигурации. Вибрационный круговой дихроизм (VCD) также можно использовать для определения абсолютной стереохимии. Альтернативно, любой стереоизомер или изомеры соединения формулы (I) могут быть получены путем стереоспецифического синтеза с использованием оптически чистых исходных веществ или реагентов с известной абсолютной конфигурацией.

Если желательно, рацемические смеси соединений могут быть разделены так, чтобы выделить индивидуальные энантиомеры. Разделение можно осуществлять способами, хорошо известными в данной области, такими как сочетание рацемической смеси соединений с энантиомерно чистым соединением с образованием диастереоизомерной смеси с последующим разделением индивидуальных диастереоизомеров стандартными способами, такими как фракционная кристаллизация или хроматография. Реакция сочетания часто представляет собой формирование солей с использованием энантиомерно чистых кислот или оснований. Диастереомерные производные могут затем быть превращены в чистые энантиомеры расщеплением добавленного хирального остатка. Рацемическая смесь соединений может также быть

разделена непосредственно хроматографическими способами с использованием хиральных стационарных фаз, причем эти способы являются известными в данной области техники.

Для соединений, описанных в настоящем документе, которые содержат олефиновые двойные связи, если не указано иное, они включают геометрические изомеры E и Z.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать как таутомеры, которые имеют различные точки присоединения водорода, сопровождаемого одним или более сдвигами двойной связи. Например, кетон и его енольная форма представляют собой кето-енольные таутомеры. Индивидуальные таутомеры, а также их смеси, охватываются соединениями формулы (I) по настоящему изобретению.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут существовать в виде атропоизомеров, когда энергетический барьер вращения вокруг одинарной связи является достаточно высоким, чтобы предотвратить свободное вращение при данной температуре, что позволяет выделить отдельные конформеры с различными свойствами. Типичным примером стабильных атропоизомеров являются промежуточные соединения Int-4d-1 и Int-4d-2 (описанные ниже), которые можно разделить путем разделения с помощью сверхкритической флюидной хроматографии. Индивидуальные атропоизомеры, а также их смеси охватываются соединениями формулы (I) по настоящему изобретению. После разделения индивидуальные атропоизомеры могут быть обозначены в соответствии с установленными соглашениями, такими как те, которые указаны в рекомендациях International Union of Pure Applied Chemistry (IUPAC) 2013 г.

В соединениях формулы (I), атомы могут показывать их естественную изотопную распространенность, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены специфическим изотопом, имеющим то же самое атомное число, но атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающегося в природе. Предполагается, что настоящее изобретение, как описано и заявлено в настоящем документе, включает все подходящие изотопные варианты соединений формулы (I) и их варианты осуществления. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H , также обозначенный в настоящем документе как D). Протий является преобладающим изотопом водорода, обнаруживаемым в природе. Обогащение дейтерием может предоставить определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полужизни *in vivo* или ослабление требований по дозировке, или может дать соединение, пригодное в качестве стандарта для исследования биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения формулы (I) могут быть получены без дополнительного экспериментирования обычными методиками, известными специалисту в данной области техники, или способами, аналогичными описанным на схемах и в примерах, приведенных в настоящем документе, с использованием подходящих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. Когда соединение по настоящему изобретению является кислотным, его соответствующую соль можно получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают алюминий, аммоний, кальций, медь(II и I), железо(III), железо(II), литий, магний, марганец(II и III), калий, натрий, цинк и подобные соли. Предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, полученные как из природных, так и из синтетических источников. Фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкозамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, дициклогексиламин, лизин, метилглюкозамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, триметамин и т.п.

Когда соединение по настоящему изобретению является основным, его соответствующую соль можно легко получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных неорганических и органических кислот. Такие кислоты включают, например, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, п-толуолсульфоновую и т.п. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, хлористоводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты. Если соединения формулы (I) одновременно содержат кислотные и основные группы в молекуле, раскрытие также включает, помимо упомянутых солевых форм, внутренние соли или бетаины (цвиттерионы). Соли могут быть получены из соединений формулы (I) обычными способами, известными специалисту в данной области, например путем сочетания с органической или неорганической кислотой или основанием в растворителе или диспергаторе или путем анионного обмена или катионного обмена из других солей. Настоящее изобретение также включает

все соли соединений формулы (I), которые из-за низкой физиологической совместимости не подходят непосредственно для применения в фармацевтике, но могут быть использованы, например, в качестве промежуточных соединений для химических реакций или для получения фармацевтически приемлемых солей.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в аморфной форме и/или в одной или нескольких кристаллических формах, и, как таковые, все аморфные и кристаллические формы и их смеси соединений формулы (I), включая примеры, предназначены для включения в объем настоящего изобретения. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидрат) или с обычными органическими растворителями, такими как, но не ограничиваясь этим, этилацетат. Такие сольваты и гидраты, в частности фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты, данных соединений также входят в объем настоящего описания наряду с несольватированными и безводными формами.

Любая фармацевтически приемлемая модификация пролекарства соединения по настоящему изобретению, которая приводит к превращению *in vivo* в соединение, входящее в объем настоящего изобретения, также входит в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений формулы (I), которые описаны ниже и с помощью которых можно получить соединения по настоящему изобретению.

Термины "терапевтически эффективное (или действенное) количество" и подобные описания, такие как "количество, эффективное для лечения", предназначены для обозначения такого количества соединения формулы (I), которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который требуется исследователю, ветеринару, врачу или другому клиницисту. В предпочтительном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения формулы (I), которое облегчает по меньшей мере один клинический симптом у пациента-человека.

Термины "профилактически эффективное (или действенное) количество" и подобные описания, такие как "количество, эффективное для профилактики", предназначены для обозначения такого количества соединения формулы (I), которое предотвратит или уменьшит риск возникновения биологического или медицинского события, которое требуется предотвратить в ткани, системе, животном или человеке исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

Режим дозирования соединений формулы (I).

Режим дозирования с использованием соединения по настоящему изобретению выбирают в соответствии с множеством факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; активность соединения, выбранного для введения; путь введения и почечную и печеночную функцию пациента. Рассмотрение этих факторов лежит в пределах области знаний клинического врача обычной квалификации с целью определения терапевтически эффективного или профилактически эффективного количества дозы, необходимой для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния. Следует понимать, что конкретная суточная величина дозы может одновременно быть и терапевтически эффективным количеством, например, для лечения онкологического заболевания, так и профилактически эффективным количеством, например, для профилактики онкологического заболевания.

Хотя индивидуальные потребности различаются, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств соединения по настоящему изобретению находится в пределах компетенции специалистов в данной области. Для введения человеку при радикальном или профилактическом лечении состояний и расстройств, определенных в настоящем описании, например, типичные дозы соединений настоящего изобретения могут составлять от примерно 0,05 до примерно 50 мг/кг/день, например, по меньшей мере 0,05 мг/кг, по меньшей мере 0,08 мг/кг, по меньшей мере 0,1 мг/кг, по меньшей мере 0,2 мг/кг, по меньшей мере 0,3 мг/кг, по меньшей мере 0,4 мг/кг, или по меньшей мере 0,5 мг/кг и предпочтительно 50 мг/кг или менее, 40 мг/кг или менее, 30 мг/кг или менее, 20 мг/кг или менее или 10 мг/кг или менее, которые могут составлять от примерно 2,5 мг/день (0,5 мг/кг×5 кг) до примерно 5000 мг/день (50 мг/кг×100 кг), например. Например, дозы соединений могут составлять от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг/день, от примерно 0,05 до примерно 10 мг/кг/день, от примерно 0,05 до примерно 5 мг/кг/день, от примерно 0,05 до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,07 до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,09 до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 0,05 до примерно 0,1 мг/кг/день, от примерно 0,1 до примерно 1 мг/кг/день, от примерно 1 до примерно 10 мг/кг/день, от примерно 1 до примерно 5 мг/кг/день, от примерно 1 до примерно 3 мг/кг/день, от примерно 3 до примерно 500 мг/день, от примерно 5 до примерно 250 мг/день, от примерно 10 до примерно 100 мг/день, от примерно 3 до примерно 10 мг/день или от примерно 100 до примерно 250 мг/день. Такие дозы можно вводить в виде разовой дозы или можно разделить на несколько доз.

Фармацевтические композиции.

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли можно вводить животным, пред-

почтительно млекопитающим, в частности человеку, в качестве фармацевтических препаратов сами по себе, в смесях друг с другом или в виде фармацевтических композиций.

Термин "субъект" или "пациент" включает животных, предпочтительно млекопитающих и особенно человека, которые используют настоящие активные средства для профилактики или лечения заболевания. Введение лекарственного средства субъекту включает как самостоятельный прием, так и введение пациенту другим лицом. Субъект может нуждаться или желать лечения существующего заболевания или медицинского состояния, или может нуждаться или желать профилактического лечения для предотвращения или снижения риска возникновения указанного заболевания или медицинского состояния. Используемый в настоящем документе термин "нуждающийся" в лечении существующего состояния или в профилактическом лечении включает как определение потребности медицинским специалистом, так и желание пациента пройти такое лечение.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических препаратов, их применению для модуляции активности мутантных белков KRAS, HRAS и/или NRAS и, в частности, их применению в терапии и профилактике перечисленных ниже заболеваний или расстройств, а также их применению для получения лекарственных средств для этих целей. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли ингибируют белок KRAS G12C.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые включают в качестве активного компонента эффективную дозу по меньшей мере одного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли и обычный фармацевтически приемлемый носитель, т.е. одно или несколько фармацевтически приемлемых веществ-носителей и/или добавок.

Таким образом, настоящее изобретение обеспечивает, например, указанное соединение и его фармацевтически приемлемые соли для применения в качестве фармацевтических композиций, которые включают в качестве активного компонента эффективную дозу соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли и обычный фармацевтически приемлемый носитель, и применение указанного соединения и/или его фармацевтически приемлемой соли в терапии или профилактике нижеуказанных заболеваний или расстройств, например рака, а также их применение для получения лекарственных средств для этих целей.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, например в виде пилюль, таблеток, лакированных таблеток, таблеток с сахарным покрытием, гранул, твердых и мягких желатиновых капсул, водных, спиртовых или масляных растворов, сиропов, эмульсий или суспензий, или ректально, например в виде суппозиториев. Введение также можно осуществлять парентерально, например подкожно, внутримышечно или внутривенно в виде растворов для инъекций или инфузий.

Другими подходящими формами введения являются, например, чрескожное или местное введение, например, в виде мазей, настоек, спреев или чрескожных терапевтических систем или, например, микрокапсул, имплантатов или стержней. Предпочтительная форма введения зависит, например, от заболевания, подлежащего лечению, и от его тяжести.

Количество активного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической композиции обычно составляет от 0,01 до 200 мг, например, от 0,1 до 200 мг, предпочтительно от 1 до 200 мг, на дозу, но в зависимости от типа фармацевтической композиции оно также может быть выше. В некоторых вариантах осуществления количество активного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтической композиции составляет от 0,01 до 10 мг на дозу. Фармацевтические композиции обычно содержат от 0,5 до 90 мас.% соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемых солей. Получение фармацевтических композиций может быть осуществлено хорошо известным способом. Для этой цели одно или несколько соединений формулы (I) и/или их фармацевтически приемлемые соли вместе с одним или несколькими твердыми или жидкими фармацевтическими веществами-носителями и/или добавками (или вспомогательными веществами) и, при желании, в сочетании с другими фармацевтически активными соединениями, обладающими терапевтическим или профилактическим действием, приводятся в подходящую форму для введения или лекарственную форму, которая затем может быть использована в качестве фармацевтического препарата в медицине или ветеринарии.

Для получения пилюль, таблеток, таблеток, покрытых сахаром, и твердых желатиновых капсул возможно использование, например, лактозы, крахмала, например кукурузного крахмала, или производных крахмала, талька, стеариновой кислоты или ее солей и т.п. Носителями для мягких желатиновых капсул и суппозиториев являются, например, жиры, воски, полутвердые и жидкие полиолы, натуральные или отвержденные масла и т.п. Подходящими носителями для получения растворов, например растворов для инъекций, эмульсий или сиропов являются, например, вода, физиологически приемлемый раствор хлорида натрия, спирты, такие как этанол, глицерин, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза, маннит, растительные масла и т.п. Также можно лиофилизировать соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли и использовать полученные лиофилизаты, например, для получения препаратов для инъекций или инфузий. Подходящими носителями для микрокапсул, имплантатов или стержней

являются, например, сополимеры гликолевой кислоты и молочной кислоты.

Помимо активных соединений и носителей, фармацевтические композиции могут также включать обычные добавки, например наполнители, разрыхлители, связующие вещества, скользящие вещества, смачивающие вещества, стабилизаторы, эмульгаторы, диспергаторы, консерванты, подсластители, красители, вкусовые агенты, ароматизаторы, загустители, разбавители, буферные вещества, растворители, солубилизаторы, агенты для достижения эффекта депо, соли для изменения осмотического давления, покрывающие агенты или антиоксиданты.

Способы применения соединений формулы (I).

Настоящее изобретение обеспечивает способ ингибирования RAS-опосредованной клеточной передачи сигналов, включающий контактирование клетки с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. Ингибирование RAS-опосредованной передачи сигнала может быть оценено и продемонстрировано множеством способов, известных в данной области. Неограничивающие примеры включают (a) снижение активности GTPase RAS; (b) снижение аффинности связывания GTP или увеличение аффинности связывания GDP; (c) увеличение K_{off} GTP или уменьшение K_{off} GDP; (d) снижение уровней молекул сигнальной трансдукции ниже по пути RAS, такое как снижение уровней pMEK, pERK или pAKT; и/или (e) уменьшение связывания комплекса RAS с нижестоящими сигнальными молекулами, включая, но не ограничиваясь этим, Raf. Наборы и имеющиеся в продаже анализы могут быть использованы для определения одного или нескольких из вышеуказанного.

В настоящем изобретении также предложены способы применения соединений формулы (I) (или их фармацевтически приемлемых солей) или фармацевтических композиций, содержащих такие соединения, для лечения болезненных состояний, включая, но не ограничиваясь этим, состояния, связанные с мутантными белками KRAS, HRAS и/или NRAS (например, рак) и в некоторых вариантах осуществления мутантным KRAS G12C.

В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) (или его фармацевтически приемлемой соли) или любой из вышеуказанных фармацевтических композиций, включающий такое соединение, субъекту, нуждающемуся в таком лечении. В некоторых вариантах осуществления рак опосредован мутацией KRAS, HRAS или NRAS, например мутацией KRAS G12C. В различных вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы, колоректальный рак или рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак желчного пузыря, рак щитовидной железы или рак желчных протоков.

В некоторых вариантах осуществления в настоящем изобретении предложен способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает определение у субъекта наличия мутации KRAS, HRAS или NRAS (например, мутация KRAS G12C) и если у субъекта определено наличие мутации KRAS, HRAS или NRAS, затем введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Описанные соединения ингибируют "безъядерный" рост клеток и, следовательно, обладают потенциалом ингибировать метастазирование опухоли. Соответственно, в другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ ингибирования метастазирования опухоли, включающий введение эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе.

Мутации KRAS, HRAS или NRAS также были выявлены при гематологических злокачественных новообразованиях (например, при раке, который поражает кровь, костный мозг и/или лимфатические узлы). Соответственно, некоторые варианты осуществления направлены на введение соединений формулы (I) (например, в форме фармацевтической композиции) субъекту, нуждающемуся в лечении гематологического злокачественного новообразования. Такие злокачественные новообразования включают, но не ограничиваются этим, лейкозы и лимфомы. Например, раскрытые в данном случае соединения могут быть использованы для лечения таких заболеваний, как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический лимфолейкоз (CLL), мелкоклеточная лимфоцитарная лимфома (SLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL) и/или другие лейкозы. В других вариантах осуществления соединения применимы для лечения лимфом, таких как лимфома Ходжкина или неходжкинская лимфома. В различных вариантах осуществления соединения применимы для лечения злокачественных новообразований плазматических клеток, таких как множественная миелома, мантийноклеточная лимфома и макроглобулемия Вальденстрема.

Определение того, содержит ли опухоль или рак мутацию KRAS, HRAS или NRAS (например, мутацию KRAS G12C), может быть осуществлено путем оценки нуклеотидной последовательности, кодирующей белок KRAS, HRAS или NRAS, путем оценки аминокислотной последовательности белка KRAS, HRAS или NRAS или путем оценки характеристик предполагаемого мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS. Последовательности человеческих KRAS, HRAS или NRAS дикого типа известны в данной области.

Способы обнаружения мутации в нуклеотидной последовательности KRAS, HRAS или NRAS также известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются этим, анализы полимеразной цепной реакции-полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (PCR-SSCP), анализы

полимеразной цепной реакции с анализом конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК (PCR-SSCP), анализы ПНП в реальном времени, ПЦП-секвенирование, анализы мутантный аллель-специфическая ПЦП-амплификация (MASA), прямое секвенирование, реакции удлинения праймеров, электрофорез, методы олигонуклеотидного лигирования, анализы гибридизации, анализы TaqMan, анализы генотипирования SNP, анализы кривых плавления с высоким разрешением и анализ микрочипов. В некоторых вариантах осуществления образцы оцениваются на наличие мутаций KRAS, HRAS или NRAS (например, мутация KRAS G12C) с помощью ПЦП в реальном времени. В ПНП в реальном времени используются флуоресцентные зонды, специфичные для мутации KRAS, HRAS или NRAS G12C. При наличии мутации зонд связывается и обнаруживается флуоресценция. В некоторых вариантах осуществления мутацию KRAS, HRAS или NRAS идентифицируют с использованием метода прямого секвенирования конкретных областей (например, экзона 2 и/или экзона 3) в гене KRAS, HRAS или NRAS.

Способы обнаружения мутации в белке KRAS, HRAS или NRAS (например, мутации KRAS G12C) известны специалистам в данной области. Эти способы включают, но не ограничиваются этим, обнаружение мутанта KRAS, HRAS или NRAS с использованием связывающего агента (например, антитела), специфичного в отношении мутантного белка, электрофорез белка и Вестерн-блоттинг, а также прямое секвенирование пептидов.

Ряд образцов ткани можно оценить для определения того, содержит ли опухоль или рак мутацию KRAS, HRAS или NRAS (например, мутацию KRAS G12C). В некоторых вариантах осуществления образец взят у субъекта, имеющего опухоль или рак. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой свежеполученный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой замороженный образец опухоли/рака. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой фиксированный формалином образец, залитый парафином. В некоторых вариантах осуществления образец представляет собой образец циркулирующих в крови опухолевых клеток (СТК). В некоторых вариантах осуществления образец является преобразованным в клеточный лизат. В некоторых вариантах осуществления образец является преобразованным в ДНК или РНК.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения гиперпролиферативного заболевания, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению субъекта, который страдает от рака, такого как острый миелоидный лейкоз, рак у подростков, аденокарцинома у детей, рак, связанный со СПИДом (например, лимфома и саркома Капоши), рак анального канала, рак аппендикса, астроцитомы, атипичные тератоидная, базально-клеточная карцинома, рак желчных протоков, рак мочевого пузыря, рак костей, глиома ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, бронхиальные опухоли, лимфома Беркитта, карциноидная опухоль, атипичный тератоид, эмбриональные опухоли, герминогенные опухоли, первичная лимфома, рак шейки матки, детский рак, хордома, опухоли сердца, хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелогенный лейкоз (CML), хронические миелолиферативные заболевания, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиома, кожная Т-клеточная лимфома, внепеченочная протоковая карцинома *in situ* (DCIS), эмбриональные опухоли, рак ЦНС, рак эндометрия, эпендимома, рак пищевода, эстезионеробластома, саркома Юинга, экстракраниальная герминогенная опухоль, внегонадная герминогенная опухоль, рак глаза, фиброзная гистиоцитома кости, рак желчного пузыря, рак желудка, карциноидная опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальные опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), герминогенная опухоль, гестационная трофобластическая опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, рак печени, лимфома Ходжкина, гипофарингеальный рак, внутриглазная меланома, опухоли островков поджелудочной железы, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак почки, рак гортани, рак губы и полости рта, рак печени, лобулярная карцинома *in situ* (LCIS), рак легкого, лимфома, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной карциномой срединного тракта, рак ротовой полости; синдромы множественной эндокринной неоплазии, множественная миелома/плазмноклеточная опухоль, грибовидный микоз, синдромы миелодисплазии, миелодиспластические/миелолиферативные новообразования, множественная миелома, карцинома из клеток Меркеля, злокачественная мезотелиома, злокачественная фиброзная гистиоцитома кости и остеосаркома, рак полости носа и придаточных пазух носа, рак носоглотки, нейробластома, неходжкинская лимфома, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), рак ротовой полости, рак губы и полости рта, рак ротоглотки, рак яичников, рак поджелудочной железы, папилломатоз, парагангиома, рак околоносовых пазух и полости носа, рак паразитовидных желез, рак полового члена, фарингеальный рак, плевропальмональная бластома, первичная лимфома центральной нервной системы (ЦНС), рак предстательной железы, рак прямой кишки, переходно-клеточный рак, ретинобластома, рабдомиосаркома, рак слюнных желез, рак кожи, рак желудка, мелкоклеточный рак легкого; рак тонкой кишки, саркома мягких тканей, Т-клеточная лимфома, рак яичка, рак горла, тимомы и рак вилочковой железы, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеоточника, трофобластическая опухоль, необычные виды рака у детей, рак уретры, саркома матки, рак влагалища, рак вульвы или вирус-индуцированный рак. В некоторых вариантах осуществления указанный способ относится к лечению доброкачественного гиперпролиферативного заболевания, такого как доброкачест-

венная гиперплазия кожи (например, псориаз), рестеноз, или предстательной железы (например, доброкачественная гипертрофия предстательной железы (БPH)).

В некоторых вариантах осуществления способы лечения направлены на лечение рака легких, и способы включают введение терапевтически эффективного количества соединений по настоящему изобретению (или фармацевтической композиции, содержащей такие соединения) субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), например аденокарциному, плоскоклеточный рак легкого или крупноклеточный рак легкого. В некоторых вариантах осуществления рак легкого представляет собой мелкоклеточный рак легкого. Другие виды рака легкого, при которых соединения формулы (I) могут оказывать терапевтическое действие, включают, но не ограничиваются ими, железистые опухоли, карциноидные опухоли и недифференцированные карциномы.

Настоящее изобретение также предлагает способы модулирования активности мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS (например, активности, возникающей в результате мутации KRAS G12C) путем приведения белка в контакт с эффективным количеством соединения формулы (I). Модуляция может заключаться в ингибировании или активации активности белка. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способы ингибирования активности белка путем контакта мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS (например, мутантного KRAS G12C) с эффективным количеством соединения формулы (I) в растворе. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение предлагает способы ингибирования активности мутантного белка KRAS, HRAS или NRAS путем контакта с клеткой, тканью или органом, которые экспрессируют интересующий белок. В некоторых вариантах осуществления изобретение предлагает способы ингибирования активности белка у субъектов, включая, но не ограничиваясь ими, грызунов и млекопитающих (например, человека), путем введения субъектам эффективного количества соединения формулы (I).

Комбинированная терапия.

Одно или несколько дополнительных фармакологически активных средств можно вводить в комбинации с соединением формулы (I) (или его фармацевтически приемлемой солью). Дополнительное активное средство (или средства) предназначено для обозначения фармацевтически активного средства (или средств), которое является активным в организме, включая пролекарства, которое превращаются в фармацевтически активную форму после введения, которое отличаются от соединения формулы (I). Дополнительные активные средства также включают свободную кислоту, свободное основание и фармацевтически приемлемые соли указанных дополнительных активных агентов. Как правило, любое подходящее дополнительное активное средство или средства, включая химиотерапевтические средства или терапевтические антитела, можно использовать в любой комбинации с соединением формулы (I) в общей лекарственной форме (например, комбинация лекарственных средств с фиксированной дозой) или в одной или более отдельных лекарственных форм, которые позволяют осуществлять одновременное или последовательное введение субъектам активных средств (совместное введение отдельных активных средств). Кроме того, соединения формулы (I) (или их фармацевтически приемлемые соли) можно вводить в комбинации с лучевой терапией, гормональной терапией, хирургическим вмешательством или иммунотерапией.

В настоящем изобретении также предложены способы комбинированной терапии, в которых известно, что дополнительное активное средство модулирует другие пути или другие компоненты того же пути или даже пересекающиеся множества целевых ферментов, которые используются в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления такая терапия включает, но не ограничивается этим, комбинацию одного или нескольких соединений формулы (I) с химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, гормональными и антигормональными средствами, средствами таргетной терапии и антиангиогенезными средствами, для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта. В другом варианте осуществления такая терапия включает лучевую терапию для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Примеры дополнительных активных средств (т.е. дополнительных противораковых средств) включают химиотерапевтические средства (например, цитотоксические средства), иммунотерапевтические средства, гормональные и антигормональные средства, средствами таргетной терапии и антиангиогенезные агенты. Многие противораковые средства можно отнести к одной или нескольким из этих групп. Хотя некоторые противораковые средства были классифицированы в пределах определенной группы(групп) или подгруппы(подгрупп), многие из этих средств также могут быть перечислены в пределах одной или нескольких другой группы(групп) или подгруппы(подгрупп), как в настоящее время понимается в данной области техники. Следует понимать, что классификация в настоящем документе конкретного средства в конкретную группу не предназначена для ограничения. Многие противораковые средства в настоящее время известны в данной области и могут быть использованы в комбинации с соединениями настоящего изобретения.

Кроме того, средство может быть агонистом, антагонистом, аллостерическим модулятором, токсином или, в более общем смысле, может ингибировать или стимулировать свою мишень (например, акти-

вировать или ингибировать рецептор или фермент). Например, подходящими для использования являются одно или несколько средств (например, антитела, антигенсвязывающие области или растворимые рецепторы), которые специфически связывают и ингибируют активность факторов роста, такие как антагонисты фактора роста гепатоцитов (HGF, также известные как рассеивающий фактор), и антитела или антигенсвязывающие области, которые специфически связываются с его рецептором "с-met".

В варианте осуществления дополнительное противораковое средство представляет собой химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, гормональное средство, антигормональное средство, средство для таргетной терапии или антиангиогенезными средствами (или ингибитор ангиогенеза). В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство выбрано из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, ингибитора митоза, растительного алкалоида, алкилирующего средства, антимаболита, аналога платины, фермента, ингибитора топоизомеразы, ретиноида, азиридина, антибиотика, гормонального средства, антигормонального средства, антиэстрогена, антиандрогена, средства угнетающего функции надпочечников, андрогена, средства таргетной терапии, иммунотерапевтического средства, модификатора биологического ответа, ингибитора цитокинов, противоопухолевой вакцины, моноклонального антитела, ингибитора иммунных контрольных точек, анти-PD-1 средства, анти-PD-11 средства, колониестимулирующего фактора, иммуномодулятора, иммуномодулирующего средства на основе имида (IMiD), анти-CTLA4 средства, анти-LAG1 средства, анти-OX40 средства, агониста G1TR, CAR-T-клетки, ViTE, ингибитора сигнальной трансдукции, ингибитора фактора роста, ингибитора тирозинкиназы, ингибитора EGFR, ингибитора гистондеацетилазы (HDAC), ингибитора протеасом, ингибитора клеточного цикла, антиангиогенезных средств, ингибитора матриксной металлопротеиназы, ингибитора фактора роста гепатоцитов, ингибитора TOR, ингибитора KDR, ингибитора VEGF, ингибитора HIF-1 α ингибитора HIF-2 α , ингибитора фактора роста фибробластов (FGF), ингибитора RAF, ингибитора MEK, ингибитора ERK, ингибитора PI3K, ингибитора AKT, ингибитора MCL-1, ингибитора BCL-2, ингибитора SHP2, ингибитора HER-2, BRAF-ингибитора, модулятора экспрессии гена, ингибитора аутофагии, индуктора апоптоза, антипролиферативного средства и ингибитора гликолиза.

В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой химиотерапевтическое средство. Неограничивающие примеры химиотерапевтических средств включают ингибиторы митоза и растительные алкалоиды, алкилирующие средства, антимаболиты, аналоги платины, ферменты, ингибиторы топоизомеразы, ретиноиды, азиридины и антибиотики.

Неограничивающие примеры ингибиторов митоза и растительных алкалоидов включают таксаны, такие как кабазитаксел, доцетаксел, ларотаксел, ортатаксел, паклитаксел и тезетаксел; демеколцин; эпотилон; эрибулин; этопозид (VP-16); фосфат этопозида; навельбин; носкапин; тенипозид; талибластин; винбластин; винкристин; виндезин; винфлулин и винорелбин.

Неограничивающие примеры алкилирующих средств включают азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, холофосфамид, цитофосфан, эстрамустин, ифосфамид, манномустин, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтаммина, мелфалан, новембихин, фенестерин, преднимустин, трис-(2-хлорэтил)амин, трифосфамид и урамустин; алкилсульфонаты, такие как бусульфид, импросульфид и пипосульфид; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, стрептозотоцин и TA-07; этиленимины и метиламеламины, такие как альтретамин, тиотепа, триэтиленмеламин, триэтилендиимидофосфорамид, триэтилендиимидофосфорамид и триметилломеламин; амбамустин; бендамустин; дакарбазин; этоглюцид; ирофульвен; мафосфамид; митобронитол; митолактол; пипоброман; прокарбазин; темозоломид; треоульфид и триазиквон.

Неограничивающие примеры антимаболитов включают аналоги фолиевой кислоты, такие как аминокптерин, деноптерин, эдатрексат, метотрексат, птероптерин, ралтитрексед и триметрексат; аналоги пурина, такие как 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабин, фородезин, тиамиприн и тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил (5-ФУ), 6-азауридин, анцитабин, азацитидин, капецитабин, кармофур, цитарабин, децитабин, дидезоксиуридин, доксифуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин, галоцитабин, гемцитабин и сапацитабин; 3-аминопиридин-2-карбоксальдегидтиосемикарбазон; броксуридин; кладрибин; циклофосфамид; цитарабин; эмтефур; гидроксимочевина; меркаптопурин; неларабин; пеметрексед; пентостатин; тегафур и троксацитабин.

Неограничивающие примеры аналогов платины включают карбоплатин, цисплатин, дициклоплатин, гептаплатин, лобаплатин, недаплатин, оксалиплатин, сатраплатин и триплатина тетранитрат.

Неограничивающие примеры ферментов включают аспарагиназу и пегаспаргазу.

Неограничивающие примеры ингибиторов топоизомеразы включают акридинкарбоксамид, амонафид, амсакрин, белотекан, эллиптиниума ацетат, эксатекан, индолокарбазол, иринотекан, лурботекан, митоксантрон, разоксан, рубитекан, SN-38, собузоксан и топотекан.

Неограничивающие примеры ретиноидов включают алитретинин, бексаротен, фенретинид, изотретинин, лиарозол, ретинамид RII и третинин.

Неограничивающие примеры азиридинов включают бензодопу, карбоквон, метуредопа и уредопа.

Неограничивающие примеры антибиотиков включают интеркалирующие антибиотики; антрацендионы; антрациклиновые антибиотики, такие как акларубицин, амрубицин, дауномицин, даунорубицин,

доксорубин, эпирубин, идарубин, меногарил, ногаламицин, пирарубин и валрубин; 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин; аклациномизины; актиномицин; аутрамицин; азасерин; блеомицины; кактиномицин; калихеамицин; карабин; карминомицин; карзинофилин; хромомицины; дактиномицин; деторубин; зорубин; эсперамицины; гелданамицин; марцелломицин; митомицины; митомицин С; микофеноловая кислота; оливомицины; новантрон; пепломицин; порфирамицин; потфирамицин; пурамицин; квеламицин; ребеккамицин; родорубин; стрептонигрин; стрептозоцин; танеспимицин; туберцидин; убенимекс; зиностагин; зиностагин стималамер и зорубин.

В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой гормональное и/или антигормональное средство (т.е. гормональная терапия). Неограничивающие примеры гормональных и антигормональных средств включают антиандрогены, такие как абиратерон, апалутамид, бикалутамид, даролутамид, энзалутамид, флутамид, гозерелин, лейпролид и нилутамид; антиэстрогены, такие как 4-гидрокситамоксифен, ингибирующие ароматазу 4(5)-имидазолы, EM-800, фосфестрол, фулвестрант, кеоксифен, LY 117018, онапристон, ралоксифен, тамоксифен, торемифен и триоксифен; средства, угнетающие функции надпочечников, такие как аминоглютетимид, дексаминоглютетимид, митотан и трилостан; андрогены, такие как калуостерон, дромостанолон пропионат, эпитиостанол, мепитостан и тестостерон; абареликс; анастрозол; цетрореликс; деслорелин; эксеместан; фадрозол; финастерид; форместан; гистрелин (RL 0903); человеческий хорионический гонадотропин; ланреотид; LDI 200 (Milkhaus); летрозол; лейпрорелин; мифепристон; нафарелин; нафоксидин; осатерон; преднизолон; тиротропин альфа и трипторелин.

В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой иммунотерапевтическое средство (т.е. иммунотерапия). Неограничивающие примеры иммунотерапевтических средств включают модификаторы биологического ответа, ингибиторы цитокинов, противоопухолевые вакцины, моноклональные антитела, ингибиторы иммунных контрольных точек, колоние-стимулирующие факторы и иммуномодуляторы.

Неограничивающие примеры модификаторов биологического ответа, включая ингибиторы цитокинов (цитокины), такие как интерфероны и интерлейкины, включают интерферон альфа/интерферон альфа, такие как интерферон альфа-2, интерферон альфа-1a, интерферон альфа-2b, интерферон альфа-n1, интерферон альфа-n3, интерферон альфакон-1, пегинтерферон альфа-2a, пегинтерферон альфа-2b и лейкоцитарный альфа-интерферон; интерферон бета, такой как интерферон бета-1a и интерферон бета-1b; интерферон гамма, такой как природный интерферон гамма-1a и интерферон гамма-1b; алдеслейкин; интерлейкин-1 бета; интерлейкин-2; опрелвекин; сонермин; тазонермин и вирулизин.

Неограничивающие примеры противоопухолевых вакцин включают APC 8015, AVICINE, вакцина против рака мочевого пузыря, противораковая вакцина (Biomira), иммуноген гастрин 17, вакцина Маруяма, лизатная вакцина против меланомы, онколизатная вакцина против меланомы (New York Medical College), вакцина против меланомы (New York University), вакцина против меланомы (Sloan Kettering Institute), TICE® BCG (Bacillus Calmette-Guerin) и вакцина на основе лизатов клеток вирусной меланомы (Royal Newcastle Hospital).

Неограничивающие примеры моноклональных антител включают абаговомаб, адекатумумаб, афлиберцепт, алемтузумаб, блинатумумаб, брентуксимаб ведотин, CA 125 MAb (Biomira), MAb против рака (Japan Pharmaceutical Development), даклизумаб, даратумумаб, деносумаб, эдреколомаб, гемтузумаб зогамидин, HER-2 и Fc MAb (Medarex), ибритумумаб тиуксетан, идиотипические MAb 105AD7 (CRC Technology), идиотипические CEA MAb (Trilex), ипилимумаб, линтузумаб, LYM-1-йод 131 MAb (Techniclone), митумумаб, моксетумумаб, офатумумаб, полиморфный эпителиальный муцин-иттрий 90 MAb (Antisoma), ранибизумаб, ритуксимаб и трастузумаб.

Неограничивающие примеры ингибиторов иммунных контрольных точек включают анти-PD-1 средства или антитела, такие как цемиплимаб, ниволумаб и пембролизумаб; анти-PD-L1 средства или антитела, такие как атезолизумаб, авелумаб и дурвалумаб; анти-CTLA-4 средства или антитела, такие как ипилимумаб; анти-LAG1 средства; и анти-OX40 средства.

Неограничивающие примеры колониестимулирующих факторов включают дарбэпоэтин альфа, эпоэтин альфа, эпоэтин бета, филграстим, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, ленограстим, леридистим, миримостим, молграмостим, нартограстим, пегфилграстим и сарграмостим.

Неограничивающие примеры дополнительных иммунотерапевтических средств включают BiTE, CAR-T-клетки, агонисты G1TR, имиквимод, иммуномодулирующие средства на основе имида (IMiD), ошибочно спаренная двухцепочечная РНК (амплиген), резиквимод, SRL 172 и тимальфазин.

В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой средство таргетной терапии (т.е. таргетная терапия). Средства таргетной терапии включают, например, моноклональные антитела и низкомолекулярные лекарственные средства. Неограничивающие примеры средств таргетной терапии включают ингибиторы сигнальной трансдукции, ингибиторы фактора роста, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы EGFR, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы ангиогенеза, ингибиторы матриксной металлопротеиназы (MMP), ингибиторы фактора роста гепатоцитов, ингибиторы TOR, ингибиторы KDR, ингибиторы VEGF, ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF), ингибиторы MEK, ингибиторы ERK,

ингибиторы PI3K, ингибиторы АКТ, ингибиторы MCL-1, ингибиторы BCL-2, ингибиторы SHP2, ингибиторы HER-2, BRAF-ингибиторы, модуляторы экспрессии гена, ингибиторы аутофагии, индукторы апоптоза, антипролиферативные средства и ингибиторы гликолиза.

Неограничивающие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы множественных киназ, анлотиниб, авапритиниб, акситиниб, дазатиниб, довити-ниб, иматиниб, ленватиниб, лонидамин, нилотиниб, нинтеданиб, пазопаниб, пегвисомант, понатиниб, вандетаниб и ингибиторы EGFR.

Неограничивающие примеры средств, ингибирующих EGFR, включают низкомолекулярные антагонисты EGFR, такие как афатиниб, бригаиниб, эрлотиниб, гефитиниб, лапатиниб и осимертиниб; и ингибиторы EGFR на основе антител, включая любое анти-EGFR антитело или фрагмент антитела, которые могут частично или полностью блокировать активацию EGFR своим природным лигандом. Средства, ингибирующие EGFR на основе антител, могут включать, например, средства, описанные в Modjtahedi, H., et al., 1993, Br. J. Cancer, 67:247-253; Teramoto, T., et al., 1996, Cancer, 77:639-645; Goldstein et al., 1995, Clin. Cancer Res. 1:1311-1318; Huang, S.M., et al., 1999, Cancer Res. 59:59(8), 1935-40; and Yang, X., et al., 1999, Cancer Res. 59:1236-1243; моноклональное антитело Mab E7.6.3 (Yang, 1999 supra); Mab C225 (ATCC Accession No. HB-8508) или антитело или фрагмент антитела, обладающие специфичностью их связывания; специфический антисмысловый нуклеотид или мРНК; афатиниб, цетуксимаб, матузумаб; нецитумумаб; нимотузумаб; панитумумаб и залутумумаб.

Неограничивающие примеры ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC) включают белинонстат, панобинонстат, ромидепсин и вориностат.

Неограничивающие примеры ингибиторов протеасом включают бортезомиб, карфилзомиб, иксазомиб, маризомиб (салиноспирамид А) и опрозомиб.

Неограничивающие примеры ингибиторов клеточного цикла, включая ингибиторы CDK, включают абемациклиб, альвоцидиб, палбоциклиб и рибоциклиб.

В одном варианте осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой антиангиогенное средство (или ингибитор ангиогенеза), включая, но не ограничиваясь этим, ингибиторы матриксной металлопротеиназы (MMP); ингибиторы VEGF; ингибиторы EGFR; ингибиторы TOR, такие как эверолимус и темсиролимус; ингибиторы киназы PDGFR, такие как креноланиб; ингибиторы HIF-1 α , такие как PX 478; ингибиторы HIF-2 α , такие как белзутифан, и ингибиторы HIF-2 α , описанные в WO 2015/035223; ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF) или FGFR, такие как B-FGF и RG 13577; ингибиторы фактора роста гепатоцитов; ингибиторы KDR; анти-Ang1 и анти-Ang2 средства; анти-Tie2 киназа ингибиторы; антагонисты Tek (US 2003/0162712; US 6413932); анти-TWEAK средства (US 6727225); домен дизинтегрин ADAM для противодействия связыванию интегрин с его лигандами (US 2002/0042368); анти-epH рецептор и/или анти-эфрин антитела или антигенсвязывающие области (US 5981245; 5728813; 5969110; 6596852; 6232447 и 6057124) и анти-PDGF-BB антагонисты, а также антитела или антигенсвязывающие области, специфически связывающиеся с лигандами PDGF-BB.

Неограничивающие примеры ингибиторов матриксной металлопротеиназы (MMP) включают ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2), ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9), приномастат, RO 32-3555 и RS 13-0830. Примеры подходящих ингибиторов матричных металлопротеиназ описаны, например, в WO 96/33172, WO 96/27583, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 0606046, EP 0931788, WO 90/05719,

WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 1999/007675, EP 1786785, EP 1181017, US 2009/0012085, US 5863949, US 5861510 и EP 0780386. Предпочтительными ингибиторами MMP-2 и MMP-9 являются такие, которые обладают незначительной активностью в отношении ингибирования MMP-1 или вообще не обладают активностью. Более предпочтительными являются такие, которые избирательно ингибируют MMP-2 и/или MMP-9 по сравнению с другими матриксными металлопротеиназами (т.е. MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 и MMP-13).

Неограничивающие примеры ингибиторов VEGF и VEGFR включают бевацизумаб, цедираниб, CEP 7055, CP 547632, KRN 633, орантиниб, пазопаниб, пегаптаниб, пегаптаниб октанатрий, семаксаниб, сорафениб, сунитиниб, антагонист VEGF (Boreau, Denmark) и VEGF-TRAP™.

Дополнительным противораковым средством(средствами) может также быть другое антиангиогенное средство, включая, но не ограничиваясь этим, 2-метоксистеррадиол, AE 941, алемтузумаб, альфа-0148 Mab (Amgen, США), альфастатин, анекортава ацетат, ангиоцидин, ингибиторы ангиогенеза, (SUGEN, US), ангиостатин, анти-Vn Mab (Crucell, Netherlands), атипримод, акситиниб, AZD 9935, BAY RES 2690 (Bayer, Germany, BC 1 (Genoa Institute of Cancer Research, Italy), белораниб, бенефин (Lane Labs, US), кабозантиниб, CDP 791 (Celltech Group, UK), хондроитиназа AC, циленгитид, пролекарство комбретастина А4, CP 564959 (OSI, US), CV247, CYC 381 (Harvard University, US), E 7820, EHT 0101, эндостатин, энзастаурина гидрохлорид, ER-68203-00 (IVAX, US), фрагмент фибриногена-E, Flk-1 (ImClone Systems, US), формы FLT 1 (VEGFR 1), FR-111142, GCS-100, GW 2286 (GlaxoSmithKline, UK), IL-8, иломастат, IM-862, ирсогладин, KM-2550 (Kyowa Hakko, Japan), леналидомид, ленватиниб, Mab альфа5бета3

интегрин, второе поколение (Applied Molecular Evolution, USA and MedImmune, US), MAb VEGF (Xenova, UK), маримастат, маспин (Sosei, Japan), метастатин, мотупорамин С, М-PGA, омбрабулин, OXI4503, PI 88, тромбоцитарный фактор 4, PPI 2458, рамуцирумаб, rBPI 21 и BPI-полученный ангиогенный препарат (XOMA, US), регорафениб, SC-236, SD-7784 (Pfizer, US), SDX 103 (University of California at San Diego, US), SG 292 (Telios, US), SU-0879 (Pfizer, US), TAN-1120, TBC-1635, тесеватиниб, тетратиомолибдат, талидомид, ингибитор тромбоспондина 1, лиганды Tie-2 (Regeneron, US), ингибиторы пути тканевого фактора (EntreMed, US), ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа, тумстатин, TZ 93, ингибиторы активатора плазминогена урокиназы, вадимезан, вандетаниб, вазостатин, ваталаниб, антагонисты VE-кадгерина-2, ксанторризол, XL 784 (Exelixis, US), зив-афлиберцепт и ZD 6126.

В вариантах осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой дополнительное активное средство, которое разрушает или ингибирует сигнальные пути RAS-RAF-ERK или PI3K-AKT-TOR, или является антагонистом PD-1 и/или PD-L1. В вариантах осуществления дополнительное противораковое средство(средства) представляет собой ингибитор RAF, ингибитор EGFR, ингибитор MEK, ингибитор ERK, ингибитор PI3K, ингибитор AKT, ингибитор TOR, ингибитор MCL-1, ингибитор BCL-2, ингибитор SHP2, ингибитор протеасом или иммунотерапию, включая моноклональные антитела, иммуномодулирующие средства на основе имида (IMiDs), анти-PD-1, анти-PDL-1, анти-CTLA4, анти-LAG1 и анти-OX40 средства, агонисты GITR, CAR-T-клетки и BiTE.

Неограничивающие примеры ингибиторов RAF включают дабрафениб, энкорафениб, регорафениб, сорафениб и вемурафениб.

Неограничивающие примеры ингибиторов MEK включают биниметиниб, CI-1040, кобиметиниб, PD318088, PD325901, PD334581, PD98059, рефаметиниб, селуметиниб и траметиниб.

Неограничивающие примеры ингибиторов ERK включают LY3214996, LTT462, МК-8353, SCH772984, равоксертиниб, уликсертиниб и ERKi, как описано в WO 2017/068412.

Неограничивающие примеры ингибиторов PI3K включают аналоги 17-гидроксиwortmannina (например, WO 06/044453); AEZS-136; алпелисиб; AS-252424; бупарлисиб; CAL263; копанлисиб; CUDC-907; дактолисиб (WO 06/122806); деметоксивиридин; дувелисиб; GNE-477; GSK1059615; IC87114; иделалисиб; INK1117; LY294002; Palomid 529; паксалисиб; перифозин; PI-103; PI-103 гидрохлорид; пиктилисиб (например, WO 09/036082; WO 09/055730); PIK 90; PWT33597; SF1126; сонолисиб; TGI 00-115; TGX-221; XL147; XL-765; wortmannin и ZSTK474.

Неограничивающие примеры ингибиторов AKT включают Akt-1-1 (inhibits Akt1) (Barnett et al. (2005), Biochem. J., 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (Barnett et al. (2005), Biochem. J. 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (e.g., Jin et al. (2004), Br. J. Cancer, 91, 1808-12); соединения 1H-имидазо[4,5-с]пиридинила (например, WO 05/011700); индол-3-карбинол и его производные (например, патент США № 6656963; Sarkar and Li (2004), J. Nutr. 134(12 Suppl), 3493S-3498S); перифозин, Dasmahapatra et al. (2004), Clin. Cancer Res. 10(15), 5242-52, 2004); аналоги липида с простой эфирной связью фосфатидилинозитола (например, Gills and Dennis (2004), Expert. Opin. Investig. Drugs 13, 787-97); трицирибин (Yang et al. (2004), Cancer Res. 64, 4394-9); имидазооксазоновые соединения, включая транс-3-амино-1-метил-3-[4-(3-фенил-5H-имидазо[1,2-с]пиридо[3,4-е][1,3]оксазин-2-ил)фенил]циклобутанола гидрохлорид (WO 2012/137870); афуресертиб; капивасертиб; МК2206 и патасертиб.

Неограничивающие примеры ингибиторов TOR включают дефоролиму; АТР-конкурентные ингибиторы TORC1/TORC2, включая PI-103, PP242, PP30 и Torin 1; ингибиторы TOR в энхансере, рапамицины и их производные, включая темсиролиму, эверолиму, WO 9409010; рапалоги, например, как описаны в WO 98/02441 и WO 01/14387, например AP23573, AP23464 или AP23841; 40-(2-гидроксиэтил)рапамицин, 40-[3-гидрокси(гидроксиметил)метилпропаноат]рапамицин; 40-эпи-(тетразолил)рапамицин (также называемый АВТ578); 32-дезоксоррапамицин; 16-пентинилокси-32(S)-дигидрорапаницин и другие производные, раскрытые в WO 05/005434; производные, раскрытые в US 5258389, WO 94/090101, WO 92/05179, US 5118677, US 5118678, US 5100883, US 5151413, US 5120842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 и US 5256790; и фосфорсодержащие производные рапамицина (например, WO 05/016252).

Неограничивающие примеры ингибиторов MCL-1 включают AMG-176, MIK665 и S63845.

Неограничивающие примеры ингибиторов SHP2 включают ингибиторы SHP2, описанные в WO 2019/167000 и WO 2020/022323.

Дополнительные неограничивающие примеры противораковых средств, подходящих для применения, включают 2-этилгидразид, 2,2',2"-трихлортриэтиламин, АВVD, ацеглатон, ацеманнан, альдофосфамид гликозид, альфарадин, амифостин, аминоклевулиновую кислоту, анагрелид, ANCER, анцестим, анти-CD22 иммунотоксины, противоопухолевые лекарственные растения, апазиковон, арглабин, триоксид мышьяка, азатиоприн, ВАМ 002 (Novelos), bcl-2 (Genta), бестрабуцил, бирикодар, бисантрен, бромокриптин, бросталицин, бриостатин, бутионин сульфоксимиин, каликулин, неспецифические антинеопластические средства клеточного цикла, целмолейкин, клодронат, клотримазол, цитарабин оксфосфат, DA 3030 (Dong-A), дефофамин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, диазиковон, дихлоруксусную кислоту, дилазеп, дискодермолид, докозанол, доксеркальциферол, эдельфозин, эфлорнитин, EL532 (Elan), элфо-

митин, элсамитруцин, энилурацил, этанидазол, эксисулинд, ферругинол, пополнитель фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота, гацитозин, нитрат галлия, комбинация гимерацил/отерацил/тегафур (S-1), гликопин, дигидрохлорид гистамина, НИТ диклофенак, HLA-B7 генная терапия (Vical), альфа-фетопротеин плода человека, ибандронат, ибандроновая кислота, курс химиотерапии ICE, имексон, иобенгуан, IT-101 (CRLX101), ланихидар, LC 9018 (Yakult), лефлуномид, лентинан, левамизол+фторурацил, ловастатин, лукантон, маспрокол, меларсопрол, метоклопрамид, милтефозин, мипроксифен, митогуазон, митозоломид, мопидамол, мотексафин гадолиния, MX6 (Galderma), налоксон+пентазоцин, нитракрин, нолатрексед, NSC 631570 октреотид (Ukrain), олапариб, белок P-30, PAC-1, палифермин, памидронат, памидроновая кислота, пентозанполисульфат натрия, фенамет, пицибанил, пиксантрон, платину, подофиллиновую кислоту, порфимер натрия, PSK (полисахарид-K), кроличье антитимоцитарное поликлональное антитело, расбури вариант, ретиноевую кислоту, рения Re 186 этидронат, ромуртид, самарий (153 Sm) лексидронам, сизофиран, фенилацетат натрия, спарфозиновую кислоту, спирогерманий, стронций-89 хлорид, сурамин, свайнсонин, талапорфин, тариквидар, тазаротен, тегафур-урацил, темопорфин, теназоновую кислоту, тетралордекаоксид, тромбозетин, олова этилэтиопурпурин, тирапазамин, TCX ELL-12, тозитумомаб-йод 131, комбинация трифлуридина и типирацила, тропонин I (Harvard University, US), уретан, валсподар, вертепорфин, золедоновую кислоту и зосухидар.

Настоящее изобретение дополнительно предоставляет способ применения соединений формулы (I) или фармацевтических композиций, представленных в настоящем документе, в комбинации с лучевой терапией для лечения рака. Методы проведения лучевой терапии известны в данной области, и эти методы можно использовать в комбинированной терапии, описанной в настоящем документе. Введение соединения формулы (I) в этой комбинированной терапии может быть определено, как описано в настоящем документе.

Лучевую терапию можно проводить с помощью одного из нескольких методов или комбинации методов, включая, без ограничения, дистанционную лучевую терапию, внутреннюю лучевую терапию, имплантационное облучение, стереотаксическую радиохирургию, системную лучевую терапию, радиационную терапию и постоянную или временную интерстициальную брахитерапию.

Термин "брахитерапия", используемый в настоящем документе, относится к лучевой терапии, проводимой с помощью пространственно ограниченного радиоактивного вещества, введенного в тело в месте опухоли или другого пролиферативного заболевания ткани или рядом с ним. Этот термин включает, без ограничения, воздействие радиоактивных изотопов (например, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 и радиоактивные изотопы Lu). Подходящие источники излучения для использования в качестве кондиционера клеток по настоящему изобретению включают как твердые вещества, так и жидкости. В качестве неограничивающего примера источником излучения может быть радионуклид, такой как I-125, I-131, Yb-169, Ir-192, в качестве твердого источника, I-125 в качестве твердого источника или другие радионуклиды, которые излучают фотоны, бета-частицы, гамма-излучение или другие терапевтические лучи. Радиоактивное вещество также может представлять собой жидкость, полученную из любого раствора радионуклида(радионуклидов), например раствор I-125 или I-131, или радиоактивную жидкость можно получить с использованием суспензии подходящей жидкости, содержащей мелкие частицы твердых радионуклидов, такие как Au-198, Y-90. Более того, радионуклид(радионуклиды) могут быть заключены в гель или радиоактивные микросферы.

Настоящее изобретение также предоставляет способы комбинированной терапии, в которых известно, что дополнительное активное средство модулирует другие пути или другие компоненты того же пути или даже пересекающиеся множества целевых ферментов, которые используются в комбинации с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью. В одном варианте осуществления такая терапия включает, но не ограничивается этим, комбинацию одного или нескольких соединений формулы (I) с химиотерапевтическими средствами, иммунотерапевтическими средствами, средствами гормональной терапии, терапевтическими антителами, средствами таргетной терапии и лучевой терапией для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации со средствами, раскрытыми в настоящем документе, или другими подходящими средствами, в зависимости от состояния, подлежащего лечению. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления одно или несколько соединений по настоящему изобретению будут вводиться совместно с другими средствами, как описано выше. При использовании в комбинированной терапии соединения, описанные в настоящем документе, вводят со вторым средством одновременно или по отдельности. Такое введение в комбинации может включать одновременное введение двух средств в единой лекарственной форме, одновременное введение в отдельных лекарственных формах и раздельное введение. То есть соединение формулы (I) и любое из средств, описанных выше, можно сформулировать вместе в единой лекарственной форме и вводить одновременно. Альтернативно, соединение формулы (I) и любое из средств, описанных выше, можно вводить одновременно, при этом оба средства находятся в отдельных лекарственных формах. В другом альтернативном варианте соединения формулы (I) можно вводить сразу после введения любого из средств, описанных выше, или наоборот. В некоторых вариантах осуществления протокола раздельного введения соединения формулы (I) и любое из средств, описанных выше, вводят с интервалом в несколько

минут, или с интервалом в несколько часов, или с интервалом в несколько дней.

Поскольку один аспект настоящего изобретения предусматривает лечение заболевания/состояний комбинацией фармацевтически активных соединений, которые можно вводить по отдельности, изобретение также относится к объединению отдельных фармацевтических композиций в форме набора. Набор включает две отдельные фармацевтические композиции: соединение формулы (I) и второе фармацевтическое соединение. Набор включает контейнер для отдельных композиций, такой как разделенный на части флакон или разделенный на части пакет из фольги. Дополнительные примеры контейнеров включают шприцы, коробки и пакеты. В некоторых вариантах осуществления набор включает инструкции по применению отдельных компонентов. Форма набора является особенно предпочтительной, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в разных лекарственных формах (например, перорально и парентерально), вводят с разными интервалами введения доз или когда требуется титрование отдельных компонентов комбинации согласно предписанию врача.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии или к соединению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения при лечении рака или к соединению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения рака или к соединению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарства для лечения рака. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительному противораковому средству для применения при лечении рака, или соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового средства для лечения рака. Изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительному противораковому средству для получения лекарственного средства для лечения рака или к соединению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного противоракового средства для получения лекарственного средства для лечения рака. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения при лечении рака или к применению фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения рака. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное противораковое средство, для применения при лечении рака или применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и дополнительное противораковое средство, для лечения рака.

Способы получения соединений по изобретению.

Несколько способов получения соединений по настоящему описанию описаны в нижеследующих примерах. Исходные вещества и промежуточные соединения приобретали, получали известными способами или, как показано, иным образом.

Во всех схемах синтеза и примерах аббревиатуры и акронимы могут использоваться со следующими значениями, если не указано иное:

безв. = безводный;

водн. = водный;

атм. = атмосфера;

Водipy-GDP = смесь ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-3-(((2-(3-(5,5-дифтор-7,9-диметил-5H-414,514-дипирроло[1,2-с:2',1'-f][1,3,2]диазaborинин-3-ил)пропанамидо)этил)-карбамоил)окси)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил гидродифосфата и ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-амино-6-оксо-1,6-дигидро-9H-пурин-9-ил)-4-(((2-(3-(5,5-дифтор-7,9-диметил-5H-414,514-дипирроло[1,2-с:2',1'-1][1,3,2]диазaborинин-3-ил)пропанамидо)этил)карбамоил)окси)-3-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)метил гидродифосфата (Invitrogen™, номер по каталогу G22360);

уш. с = уширенный синглет;

Bu = бутил;

t-Bu = трет-бутил;

cataCxiu® C = транс-ди(μ-ацетат)бис[о-(ди-о-толилфосфино)бензил]дипалладий(II), C = CDCl₃ = дейтерированный хлороформ;

CDI = 1,1'-карбонилдиимидазол, CELITE = диатомовая земля;

CF₃ = трифторметил;

cGMP = циклический гуанозинмонофосфат;

CH₃NO₂ = нитрометан;

DCM = дихлорметан;

DETA-NO = аддукт диэтилентриамин/оксида азота;

DIAD = диизопропил азодикарбоксилат;
 DIEA/DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин;
 DME = диметоксиэтан;
 DMEA = N,N-диметилэтанамиин;
 DMF = N,N-диметилформаид;
 DMP = периодинан Десса-Мартина;
 DMS = диметилсульфид;
 DMSO = диметилсульфоксид;
 DPPF или dppf = 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен;
 DTT = дитиотреитол;
 EDTA = этилендиаминтетрауксусная кислота;
 эквив., экв. = эквивалент(ы);
 Et = этил;
 Et₃N = триэтиламин;
 EtOAc = этилацетат;
 EtOH = этанол;
 катализатор Граббса = (1,3-бис-(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден)дихлор(фенил-
 метилеи)(трициклогексилфосфин)рутений;
 GTP = гуанозинтрифосфат;
 ч = час;
 HEPES = 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота;
 HMDS = гексаметидисилазан;
 ВЭЖХ = жидкостная хроматография высокого давления;
 Int. = промежуточное соединение;
 iPr = изопропил;
 IP = точки перегиба;
 i-PrOH = изопропанол;
 KHMDS = калий бис-(триметилсилил)амид;
 LCMS, LC/MS = жидкостная хроматография-масс-спектрометрия;
 мин = минута;
 LDA = диизопропилаид лития;
 M = молярный;
 Me = метил;
 MeCN, ACN = ацетонитрил;
 MeOH = метанол;
 темп.пл. = температура плавления;
 мг/кг = миллиграммы на килограмм;
 MsCl = метансульфонилхлорид;
 ЖХСД = жидкостная хроматография среднего давления;
 н = правильный;
 NaOMe = метоксид натрия;
 ЯМР = ядерный магнитный резонанс;
 N.D. = не определено;
 PDA = фотодиодная матрица;
 Петр. эфир = петролейный эфир;
 Pd-C = палладий на угле;
 Pd₂(dba)₃ = трис-(добензилиденацетон)дипалладий(0);
 Ph = фенил;
 Pr = пропил;
 psi = фунты на квадратный дюйм;
 POCl₃ = фосфора(V) оксид хлорид;
 PTLC, преп. TLC = препаративная тонкослойная хроматография;
 рац = рацемический;
 RT = время удерживания;
 ОФ-ВЭЖХ = обращенно-фазовая ВЭЖХ;
 к.т. = комнатная температура;
 насыщ. = насыщенный;
 SFC = сверхкритическая флюидная хроматография;
 SOS = Son of Sevenless;
 Sphos Pd G3 = (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил)[2-(2'-амино-1,1'-
 бифенил)]палладий(II) метансульфонат;
 TBAF = тетра-н-бутиламония фторид;

TBSCl = трет-бутилдиметилсилил хлорид;
 TFA = трифторуксусная кислота;
 TLC = тонкослойная хроматография;
 THF = тетрагидрофуран;
 TMS = триметилсилил;
 TWEEN = полиоксиэтилен (20) сорбитан монолаурат;
 VCD = вибрационный круговой дихроизм;
 об., об./об. = объем, объем к объему;
 мас., мас./мас. = масса, масса к массе;
 XPhos-Pd-G3 = (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-гтриизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат;
 мкм = микрометр.

Примеры

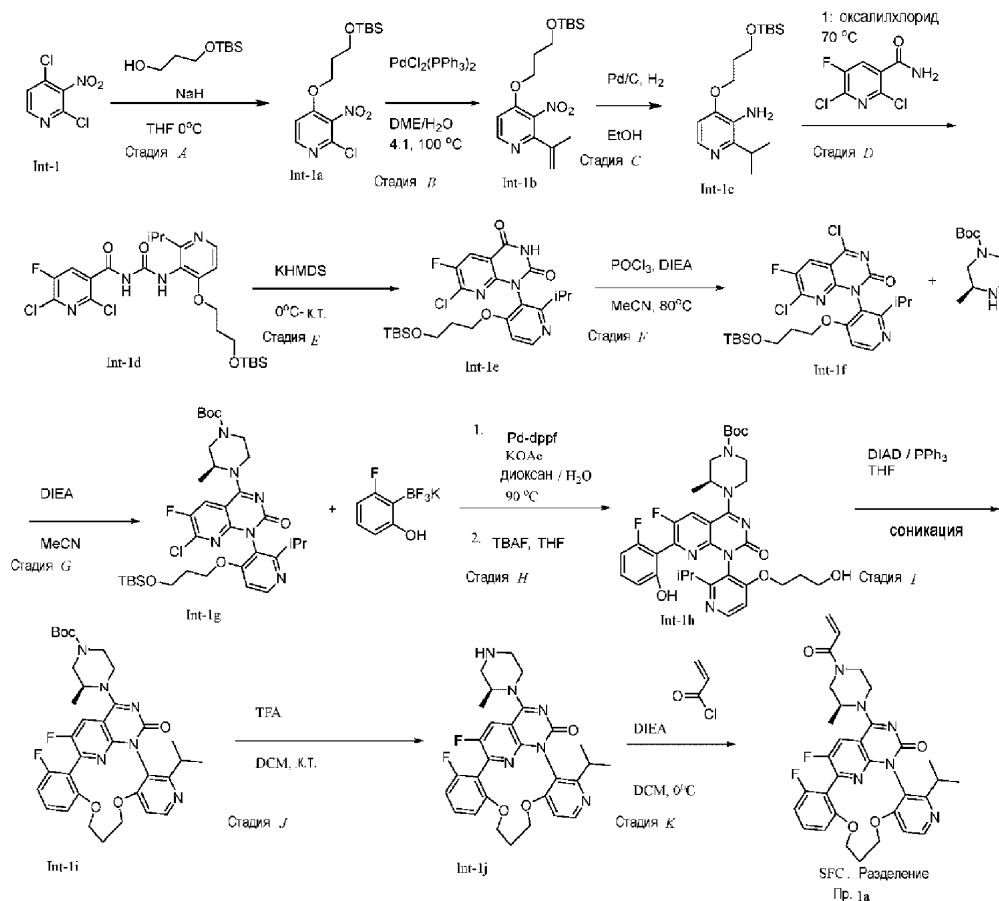
Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в соответствии со способами, описанными в следующих схемах и примерах, с использованием подходящих веществ, и дополнительно проиллюстрированы нижеследующими конкретными примерами. Соединения, проиллюстрированные в примерах, однако, не должны рассматриваться как образующие единственную форму, которая рассматривается как раскрытие. Примеры дополнительно иллюстрируют детали получения соединений по настоящему изобретению. Специалисты в данной области легко поймут, что для получения этих соединений можно использовать известные варианты условий и способов следующих способов получения. Эти примеры приведены только в целях дополнительной иллюстрации и не предназначены для ограничения раскрытия. Любые промежуточные соединения, описанные ниже, могут упоминаться в настоящем документе по их номеру, которому предшествует "Int-".

Концентрирование относится к удалению летучих компонентов при пониженном давлении (например, путем ротационного выпаривания), если не указано иное. Все температуры указаны в градусах Цельсия, если не указано иное. Масс-спектры (MS) измеряли с помощью масс-спектрометрией с ионизацией электрораспылением (ESI) в режиме детектирования положительных ионов, и m/z : относится к иону $[M+H]^+$, если не указано иное. Спектры 1H ЯМР записывали при 400-500 МГц при температуре окружающей среды, если не указано иное. Протоны, обозначенные как 0,5H, связаны с ротамерными сигналами. ОФ-ВЭЖХ относится к обращенно-фазовой ВЭЖХ на C18-функционализированных препаративных или полупрепаративных колонках с градиентным элюированием с использованием ацетонитрила и воды, модифицированной трифторуксусной кислотой или гидроксидом аммония, в качестве элюентов и фракций лиофилизировали или концентрировали на роторном испарителе, если не указано иное. Очистку с помощью колоночной хроматографии на силикагеле проводили с использованием системы флэш-хроматографии (например, ISCO® или Biotage®) и коммерческих колонок с силикагелем с предварительной набивкой с элюированием указанными системами растворителей. Соединения, описанные в настоящем документе, синтезировали в виде рацематов, если иное не указано в экспериментальных процедурах и таблицах соединений. Некоторые продукты/промежуточные соединения в примерах включают обозначение "Пик 1" и/или "Пик 2", которые относятся к порядку элюирования указанного продукта/промежуточного соединения из хроматографической колонки (например, колонки SFC), используемой для выделения соединения в указанных условиях. Так, например, Пик 1 относится к первому элюируемому соединению, например первому элюируемому стереоизомеру (например, первому элюируемому атропоизомеру), в указанных условиях. Исходные вещества 2,5-дихлор-3-нитропиридин и (E)-трет-бутилдиметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан приобретали у Sigma Aldrich.

Колонки SFC, используемые для хирального разделения стереоизомеров, приведены в следующей таблице:

Колонка SFC	Аббревиатура колонки SFC
AD-H, 21 мм × 250 мм	Колонка А
AD-H, 30 мм × 250 мм	Колонка В
AD-H, 50 мм × 250 мм	Колонка С
AD, 30 мм × 250 мм	Колонка D
AS, 30 мм × 250 мм	Колонка E
OD-H, 30 мм × 250 мм	Колонка F
OD-H, 21 мм × 250 мм	Колонка G
OD, 30 мм × 250 мм	Колонка H
IA, 21 мм × 250 мм	Колонка I
IC, 30 мм × 250 мм	Колонка J
IF, 21 мм × 250 мм	Колонка K
IG, 30 мм × 250 мм	Колонка L
IG, 50 мм × 250 мм	Колонка M
Phenomenex-Cellulose-2, 50 мм × 250 мм	Колонка N
Phenomenex Lux Cellulose-4, 30 мм × 250 мм	Колонка O
Phenomenex-Cellulose-2, 30 мм × 250 мм	Колонка P
Lux-2, 21 мм × 250 мм	Колонка Q
Lux-2, 30 мм × 250 мм	Колонка R
OJ-H, 21 мм × 250 мм	Колонка S
(R,R)-Whelk-O1, 21 мм × 250 мм	Колонка T
ChromegaChiral SFC CCO, 21 мм × 250 мм	Колонка U
AD, 50 мм × 250 мм	Колонка V

Пример 1а. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4Н,11Н-1,19-этенотиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,5,8,10]бензодиоксидазациклотридецин-4-он.



Стадия А. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-хлор-3-нитропиридин (Int-1a).

3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропан-1-ол (7,60 г, 39,9 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (121 мл), охлаждали до 0°C, добавляли гидрид натрия (1,60 г, 39,9 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 30 мин. В реакционную смесь порциями добавляли 2,4-дихлор-3-нитропиридин (7,00 г, 36,3 ммоль) и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония, разбавляли EtOAc, разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле 0-25% EtOAc/гексаны с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-хлор-3-нитропиридина (Int-1a).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 347.

Стадия В. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-1b).

4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-хлор-3-нитропиридин (5,00 г, 14,4 ммоль) и карбонат цезия (14,1 г, 43,2 ммоль) добавляли в круглодонную колбу 200 мл, снабженную магнитной мешалкой, вакуумировали в атмосфере азота и добавляли DME (38,4 мл)/воду (9,6 мл) и пинаколовый эфир изопропилбороновой кислоты (3,25 мл, 17,3 ммоль), дегазировали в атмосфере азота три раза и добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (1,01 г, 1,44 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере азота, соединяли с конденсатором с обратным холодильником и нагревали до 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 50 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония экстрагировали 2×100 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле 10-50% EtOAc/гексаны с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-1b).

MS (ESI) m/z: 353.

Стадия С. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-1c).

4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (4,20 г, 11,9 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (10% мас./мас., смоченный) (840 мг) дегазировали в атмосфере азота, вакуумировали под баллонным водородом и перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-1c), который использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) [M+H]⁺: m/z: 325.

Стадия D. N-((4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-1d).

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (1,15 г, 5,48 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 2 М раствор оксалилхлорида в DCM (2,60 мл, 5,20 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75°C с присоединенным конденсатором с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и раствор 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (1,87 г, 5,75 ммоль) в THF (5 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакцию гасили 10 насыщенного раствора натрий аммоний хлорида, экстрагировали 2×50 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и очищали на силикагеле 0-100% гексаны/3:1 EtOAc/EtOH с получением N-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-1d).

MS (ESI) [M+H]⁺: m/z: 559/561.

Стадия E. 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-1e).

N-((4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (1,72 г, 3,07 ммоль) растворяли в THF (20 мл), охлаждали до 0°C, добавляли 1 М раствор KNMDS в THF (6,46 мл, 6,46 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакцию гасили 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали 2×50 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-1e), который использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) [M+H]⁺: m/z: 523.

Стадия F. 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-1f).

1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (1,57 г, 3,00 ммоль) растворяли в CH₃CN (20 мл), добавляли

DIEA (1,05 мл, 6,00 ммоль) и POCl_3 (0,336 мл, 3,60 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали на ротационном испарителе и сушили в высоком вакууме в течение 10 мин с получением 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-1f), и использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 540,8/542,9.

Стадия G. трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-1g).

1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (1,63 г, 3,00 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл), охлаждали до 0°C , добавляли DIEA (2,01 мл, 12,0 ммоль), затем трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,721 г, 3,60 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили смесью 1:1 насыщенный бикарбонат натрия/вода, перемешивали в течение 5 мин и органические слои отделяли. Водный слой экстрагировали 2×25 мл EtOAc , объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле 0-100% 3:1 $\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{гексаны}$ с получением трет-бутил (S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-1g).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 705.

Стадия H. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-1h).

трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,500 г, 0,709 ммоль), калий 3-фтор-2-(трифтор- λ^4 -боранеил)фенолят (0,200 г, 0,922 ммоль), ацетат калия (0,278 г, 2,84 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (3,0 мл)/воду (0,50 мл), дегазировали 3 раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 10 мл 1:1 вода/насыщенный бикарбонат натрия, экстрагировали 2×25 мл EtOAc , промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток помещали в 10 мл THF, добавляли 1 М раствор TBAF в THF (1,77 мл, 1,77 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенной NH_4Cl , экстрагировали один раз EtOAc , промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле 0-100% 3:1 $\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{гексаны}$ с получением трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-1h).

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 667.

Стадия I. (Int-1i).

К трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилату (61 мг, 0,091 ммоль) и трифенилфосфину (60,0 мг, 0,229 ммоль) добавляли THF (4,7 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли диизопропил азодикарбоксилат (36,0 мкл, 0,183 ммоль) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Растворители удаляли в вакууме и остаток очищали на силикагеле 0-100% гексаны/3:1 EtOAc/EtOH с получением Int-1i.

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 647.

Стадия J. Int-1i.

Int-1i (137 мг, 0,211 ммоль) растворяли в DCM (4 мл), добавляли TFA (0,814 мл, 10,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного Int-1j+3TFA и использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z: 549.

Стадия K. Пр. 1a: 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,1H-1,19-этенонпиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,5,8,10]бензодиоксидазациклотридецин-4-он.

Int-1j+3TFA (200 мг, 0,225 ммоль) растворяли в DCM (2,25 мл), охлаждали до 0°C , добавляли DIEA (157 мкл, 0,898 ммоль), акрилоилхлорид (20 мкл, 0,25 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением 2 мл насыщенного бикарбоната натрия, экстрагировали 2×10 мл EtOAc , промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH . Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка A, условия: MeOH с 0,1% NH_4OH с получением 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,1H-1,19-этенонпиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-

h][1,5,8,10]бензодиоксадиазаиклотридецин-4-она (пример 1а, Пик 1) в виде отдельного атропоизомера.

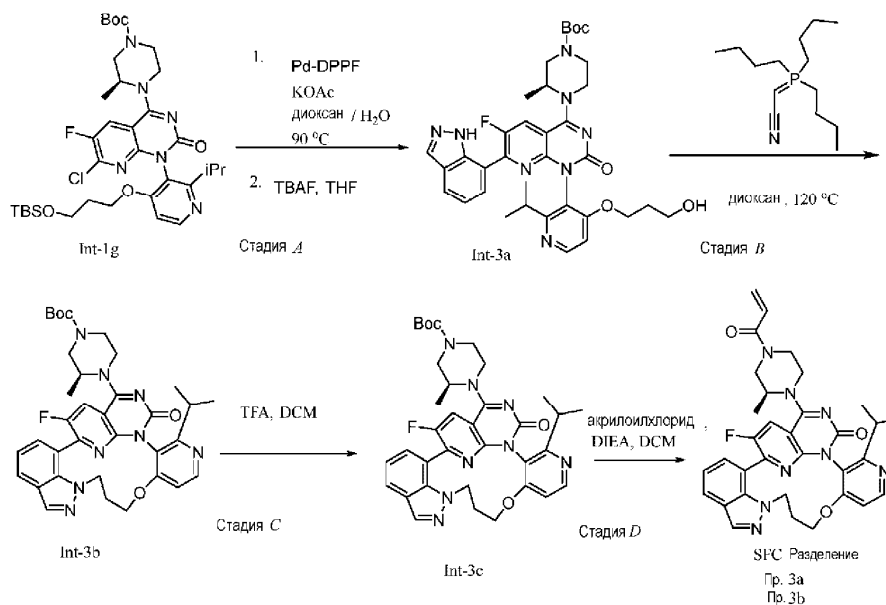
MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 603.

1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ : 8,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,06 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,98-6,90 (м, 2H), 6,90-6,79 (м, 1H), 6,26-6,16 (м, 1H), 5,77 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,45 (м, 2H), 4,32 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 3,67-3,47 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,41 (м, 3H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 2а получали, как описано в примере 1, с использованием Int-1g с (2-гидроксипиридин-3-ил)бороновой кислотой).

Пр. No.	Структура	Название соединения	$[M+H]^+$ Найдено	Условия SFC
2а		21-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,19-(этандилиден)дипиридо[4,3-b:3',2'-h]пиримидо[1,6-d][1,10,4,6]диоксадиазаиклотридецин-4-он (пик 1)	586	Колонка S MeOH с 0,1% NH ₄ OH 20% CO ₂ Пик 1

Пример 3а/3b. 22-Фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,1H-1,20-этенопиридо[4'.3':2.3]пиримидо[1',6':4,5][1.4.6.10]оксатриазациклотридецино[8.9.10-hi]индазол-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (S)-4-(6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-3а).

трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-1g) (71,4 мг, 0,101 ммоль), 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (0,037 г, 0,152 ммоль), ацетат калия (0,040 г, 0,405 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (8,3 мг, 10,1 мкмоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (0,87 мл)/воду (0,15 мл), дегазировали три раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 2 мл 1:1 воды/насыщенного хлорида аммония, экстрагировали 1×25 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток помещали в 5 мл THF, добавляли 1,0 М раствор TBAF в THF (0,506 мл, 0,506 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенной NH₄Cl, экстрагировали 1×15 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над

сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и очищали на силикагеле 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/DCM с получением трет-бутил (S)-4-(6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата.

Int-3a MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 673.

Стадия В. Int-3b.

трет-Бутил (S)-4-(6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (58 мг, 0,086 ммоль) растворяли в диоксане (4,3 мл), добавляли цианометилентрибутилфосфоран (45,2 мкл, 0,172 ммоль), дегазировали в атмосфере азота и нагревали до 120°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 (EtOAc/EtOH)/DCM с получением Int 3b с примесями. Смолу растирали с гексаном, обрабатывали ультразвуком, фильтровали, промывали 1× гексаном с получением Int-3b.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 655.

Стадия С. Int-3с.

Int-3b (68 мг, 0,104 ммоль) растворяли в DCM (2,0 мл), добавляли TFA (800 мкл, 10,4 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Int-3с+3TFA, в виде неочищенного остатка, используемого без дополнительной очистки.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 555.

Стадия D. Пр. 3a/3b. 22-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,20-этенонпиридо[4',3':2,3]пиримидо[1',6':4,5][1,4,6,10]оксатриазациклотридецино[8,9,10-hi]индазол-4-он.

Int-3с (90 мг, 0,146 ммоль) растворяли в 4 мл DCM, добавляли DIEA (153 мкл, 0,876 ммоль), охлаждали до 0°C, добавляли акрилоилхлорид (14,0 мкл, 0,175 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили 2 мл 1:1 насыщенный бикарбонат натрия/вода, фильтровали через фазовый сепаратор 4 мл, экстрагировали один раз 5 мл DCM, концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/DCM с получением рацемического продукта. Продукт разделяли с помощью хроматографии SFC с использованием колонки T, условия: MeOH с 0,25% DMEA, 50% CO₂ с получением 22-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,20-этенонпиридо[4',3':2,3]пиримидо[1',6':4,5][1,4,6,10]оксатриазациклотридецино[8,9,10-hi]индазол-4-она (пример 3а, пик 1) в виде отдельного атропоизомера.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 609.

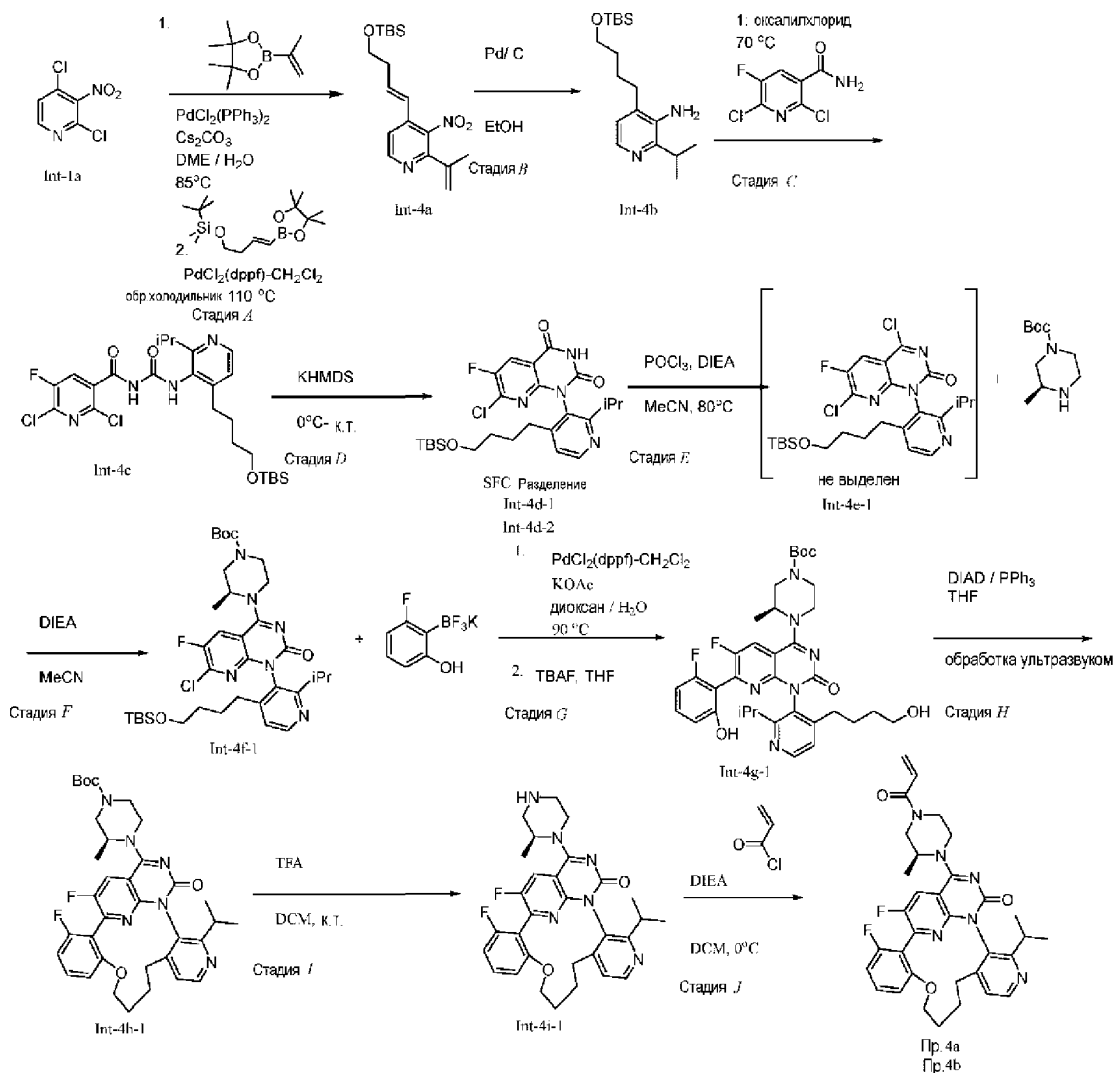
¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=16,9, 10,4 Гц, 1H), 6,22 (дд, J=16,8, 8,6 Гц, 1H), 5,78 (дд, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 5,11 (м, 1H), 4,45 (д, J=13,6 Гц, 0,5H), 4,34 (д, J=13,4 Гц, 0,5H), 4,18 (м, 2,5H), 4,08 (д, J=13,9 Гц, 0,5H), 4,00-3,77 (м, 3H), 3,72 (д, J=13,5 Гц, 0,5H), 3,53 (дт, J=14,0, 7,6 Гц, 1H), 3,37 (м, перекр. 1H) 3,00 (т, J=11,8 Гц, 0,5H), 2,91 (м, 1H), 2,41-2,24 (м, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,37-1,23 (м, 3H), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 3b. Пик 2-22-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,20-этенонпиридо[4',3':2,3]пиримидо[1',6':4,5][1,4,6,10]оксатриазациклотридецино[8,9,10-hi]индазол-4-он (пример 3b).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 609.

¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,22 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=17,5, 11,1 Гц, 1H), 6,22 (т, J=14,1 Гц, 1H), 5,78 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,80 (м, 0,5H), 4,77 (м, 0,5H), 4,48 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,42 (д, J=13,3 Гц, 0,5H), 4,27 (д, J=13,4 Гц, 0,5H), 4,17 (м, 1,5H), 4,03 (д, J=13,8 Гц, 0,5H), 3,93-3,75 (м, 2H), 3,74-3,54 (м, 2H), 3,50 (дт, J=13,8, 7,4 Гц, 1H), 3,29 (м, перекр. 0,5H), 3,23 (д, J=13,3 Гц, 0,5H), 2,91 (п, J=6,7 Гц, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,47-1,39 (м, 3H), 1,15 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 4а. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-этенопиридо[4,3-*f*]пиридо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он.



Стадия А. (Е)-4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин. (Int-4а).

2,4-Дихлор-3-нитропиридин (Int-1а) (10,7 г, 55,5 ммоль), карбонат цезия (63,3 г, 194 ммоль), бис-(трифенилфосфит)палладий(II) дихлорид (3,90 г, 5,55 ммоль) добавляли в круглодонную колбу 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли DME (90 мл)/воду (22,5 мл), дегазировали два раза в атмосфере азота, добавляли пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (11,0 мл, 58,3 ммоль). Колбу снабжали конденсатором с обратным холодильником и перемешивали в течение 5 ч при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры на бане со льдом и через воронку с аргоном, добавляли (Е)-трет-бутилдиметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан (22,7 мл, 63,8 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (4,53 г, 5,55 ммоль). Реакционную смесь дегазировали 3 раза в атмосфере азота и нагревали с обратным холодильником при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл EtOAc и 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Водный и органический слой фильтровали через слой целита и органический слой отделяли. Водный слой экстрагировали 250 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на силикагеле 0-40% EtOAc/гексаны, с последующим медленным градиентом 0-15% EtOAc/гексаны с получением (Е)-4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-4а).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 349.

Стадия В. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-4б).

4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (1,67 г, 4,76 ммоль) растворяли в EtOH (24,0 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (0,101 г, 0,953 ммоль), де-

газировали в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 5 мл DCM и фильтровали через 0,2 мкм фильтр для удаления следов остаточного палладия на угле с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-4b).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 323.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,00 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,86 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,70 (м, 4H), 3,07 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 2,55-2,50 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,68-1,62 (м, 2H), 1,33 (м, 6H), 0,92 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия С. N-((4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-4с).

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (4,42 г, 21,2 ммоль) в THF (20 мл) при 75°C добавляли 2 М раствор оксалилхлорида в DCM (12,5 мл, 25,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 75°C с присоединенным обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и сушили в высоком вакууме в течение 30 мин. К остатку добавляли 20 мл THF, охлаждали до 0°C и раствор 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амина (6,20 г, 19,2 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C, затем гасили при 0°C насыщенным хлоридом аммония и добавляли 100 мл EtOAc. Реакционную смесь промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на силикагеле, 0-50% 3:1 EtOAc-EtOH/DCM давала N-((4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-4с).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 557/559.

Стадия D. 1-(4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Пик 1 SFC) (Int-4d-1).

N-((4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (5,10 г, 9,15 ммоль) растворяли в THF (15,2 мл), охлаждали до 0°C, добавляли KHMDS (19,2 мл, 19,2 ммоль) и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали 2×150 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/DCM с получением 1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (смесь атропоизомеров). Вещество разделяли с помощью SFC, колонка Q, условия: 100% MeOH, 15% модификатора в CO₂, с получением:

Пик 1 - Int-4d-1-1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион. MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 521; и

Пик 2 - Int-4d-2-1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 521.

Стадии E и F. трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-4f-1).

К 1-(4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диону (Пик 1 SFC) (Int-4d-1) (1,80 г, 3,45 ммоль) добавляли ацетонитрил (17,3 мл), DIEA (1,81 мл, 10,36 ммоль), POCl₃ (0,386 мл, 4,15 ммоль), дегазировали в атмосфере азота и нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь, содержащую 1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-4e-1), охлаждали до 0°C, добавляли DIEA (1,81 мл, 10,4 ммоль) и трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,830 г, 4,15 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 20 мин. Реакцию гасили 10 мл воды, экстрагировали 2×25 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-4f-1).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 703.

Стадия G. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-4g-1).

трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,50 г, 2,13 ммоль), 3-фтор-2-(трифтор-λ⁴-боранеил)фенолят (602 мг, 2,77 ммоль), ацетат калия (837 мг, 8,53 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (174 мг, 0,213 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой,

дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (9 мл)/воду (1,5 мл), дегазировали 3 раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 10 мл 1:1 вода/насыщенный бикарбонат натрия, экстрагировали 2×25 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток помещали в 10 мл THF, добавляли 1 М раствор TBAF в THF (6,40 мл, 6,40 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили 50 мл насыщенной NH₄Cl/100 мл EtOAc и оставляли перемешиваться в течение 5 мин при интенсивном перемешивании. Органический слой отделяли, промывали 1×25 мл насыщенного раствора хлорида аммония, 25 мл насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме, и очищали на силикагеле 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-4g-1).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 665.

Стадия H. (Int-4h-1).

К трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилату (1,10 г, 1,66 ммоль) и трифенилфосфину (1,09 г, 4,14 ммоль) добавляли THF (66 мл), дегазировали в атмосфере азота, обрабатывали ультразвуком и добавляли по каплям диизопропил азодикарбоксилат (652 мкл, 3,31 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин, растворители удаляли в вакууме и остаток очищали на силикагеле 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением Int-4h-1.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 647.

Стадия I. Int-4i-1.

Int-4i-1 (370 мг, 0,572 ммоль) растворяли в DCM (3,8 мл), добавляли TFA (1,1 мл, 14,3 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре. Растворители удаляли в вакууме и остаток подвергали азеотропной перегонке с 1× толуол/1× пентан с получением Int-4i-1 в виде трис-TFA соли.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 547.

Стадия J. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-этенонпиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиациклотридецин-4-он (пример 4a).

Int-4i-1+3TFA (385 мг, 0,433 ммоль) растворяли в DCM (5,8 мл), охлаждали до 0°C, добавляли DIEA (378 мкл, 2,17 ммоль), затем акрилоилхлорид (38,7 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 15 мин и гасили 2 мл насыщенного бикарбоната натрия, пропускали через фазовый сепаратор, промывали 1×6 мл DCM, выпаривали в вакууме и очищали на силикагеле 0-100% гексаны (3:1 EtOAc/этанол) с получением 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-этенонпиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиациклотридецин-4-она (пример 4a).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 601.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,39 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,36-8,27 (м, 1H), 7,46 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,94-6,78 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 1H), 5,81-5,74 (м, 1H), 4,90 (уш. с, 1H), 4,46-4,36 (м, 2H), 4,31-4,11 (м, 1H), 4,06-3,98 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,72-3,6 (м, 1H), 3,61-3,52 (м, 1H), 3,29-3,11 (м, 1H), 2,73-2,56 (м, 2H), 2,45-2,35 (м, 1H), 1,36-1,29 (перекрывающийся м, 4H), 1,30-1,11 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,6 Гц, 3H).

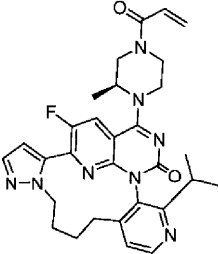
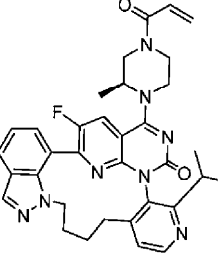
Пример 4b. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-этенонпиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиациклотридецин-4-он (пример 4b).

Пример 4b получали с использованием стадий, описанных выше для примера 4a, из второго элюируемого изомера из SFC, Int-4d-2.

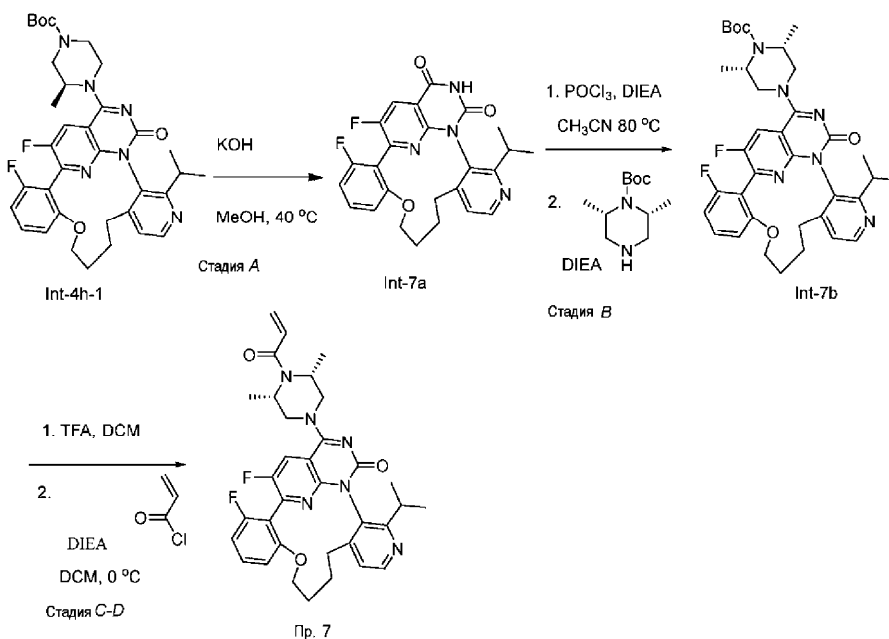
MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 601.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,45-8,32 (м, 2H), 7,46 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,96 (т, J=8,7 Гц, 1H), 6,94-6,79 (м, 1H), 6,25-6,17 (м, 1H), 5,8-5,74 (м, 1H), 5,02 (ушир.с, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 4,08-4,0 (м, 2H), 3,9-3,83 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,7-3,64 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 2H), 2,46-2,35 (м, 1H), 1,39-1,2 (перекрывающийся м, 5H), 1,05 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,81 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Примеры 5 и 6 получали аналогично примеру 4а, с Int-4f-1, замещающим (1H-пиразол-5-ил)бороновую или 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазоловую кислоту для стадии G.

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
5		20-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-(этандинилиден)пиразоло[5,1-e]пиридо[4,3-k]пиримидо[1,6-a][1,3,6]триазациклододecin-4-он	557,3
6		22-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,20-(этандинилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазациклотридецино[5,6,7-hi]индазол-4-он	607,3

Пример 7. 2-[(3R,5S)-3,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18,21-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-этенотиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он.



Стадия А. Int-7а.

Int-4h-1 (330 мг, 0,510 ммоль) растворяли в MeOH (2,55 мл), добавляли KOH (1 М в метаноле) (1,53 мл, 1,53 ммоль) и нагревали до 40 °С в течение 2 ч, затем давали охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли 20 мл EtOAc, выливали в 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония, перемешивали и органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением Int-7а.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 465.

Стадия В. Int-7b.

Int-7а (16,5 мг, 0,036 ммоль) растворяли в ацетонитриле (710 мкл), добавляли DIEA (18,6 мкл, 0,107 ммоль), POCl₃ (3,97 мкл, 0,043 ммоль) и нагревали до 80 °С в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли дополнительную порцию DIEA (18,61 мкл, 0,107 ммоль) и трет-бутил (2R,6S)-2,6-диметилпиперазин-1-карбоксилат (9,5 мг, 0,044 ммоль) и давали нагреться до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, очищали на силикагеле, 0-

100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением Int-7b.

MS (ESI) m/z : 661 $[M+H]^+$.

Пример 7. Стадия С-D.

Int-7b (10 мг, 0,015 ммоль) растворяли в CH_2Cl_2 , добавляли TFA (58,3 мкл, 0,757 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, концентрировали в вакууме, растворяли в CH_2Cl_2 , добавляли DIEA (13,2 мкл, 0,076 ммоль), охлаждали до $0^\circ C$ и добавляли акрилоилхлорид (1,2 мкл, 0,015 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Реакцию гасили 1 мл насыщенного бикарбоната натрия, пропускали через фазовый сепаратор, промывали 1×3 мл CH_2Cl_2 , концентрировали и очищали на силикагеле, 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением 2-[(2*S*,5*S*)-3,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18,21-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4*H*-1,19-этенотиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 7).

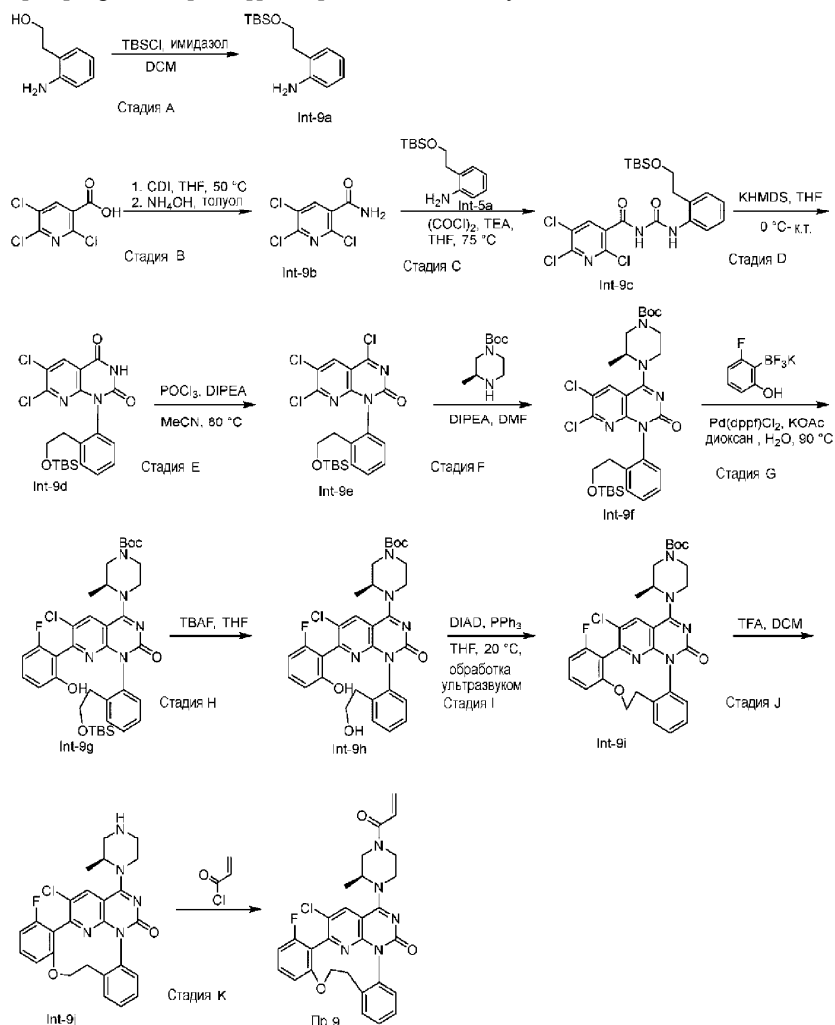
MS (ESI) m/z : 615 $[M+H]^+$.

Пример 8.

Пример 8 получали аналогично примеру 7, с Int-7а, заменяющим пиперазиновый компонент на стадии В трет-бутил-(2*R*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилатной кислотой.

Пр. No.	Структура	Название соединения	$[M+H]^+$ Найдено
8		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18,21-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-этенотиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	615,3

Пример 9. 19-Хлор-16-фтор-2-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-10,11-дигидро-4*H*-1,17-этенотиридо[*b*,*h*]пиримидо[6,1-*f*][1,5,7]оксадиазациклоундецин-4-он.



Стадия А. 2-(2-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)этиланилин (Int-9a).

К перемешиваемому раствору 2-(2-аминофенил)этанола (2,00 г, 14,6 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли TBSCl (2,86 г, 19,0 ммоль) и имидазол (2,98 г, 43,7 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью силикагеля, 0-10% EtOAc/петролейный эфир с получением 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)анилина (Int-9a).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 6,96-7,09 (м, 2H), 6,62-6,80 (м, 2H), 3,98 (уш. с, 2H), 3,87 (т, J=6,24 Гц, 2H), 2,78 (т, J=6,11 Гц, 2H), 0,87 (д, J=1,71 Гц, 9H), -0,01 (с, 6H).

Стадия В. 2,5,6-Трихлорникотинамид (Int-9b).

К перемешиваемому раствору 2,5,6-трихлорникотиновой кислоты (8,70 г, 38,4 ммоль) в THF (90 мл) добавляли CDI (6,85 г, 42,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем добавляли толуол (20 мл) и гидроксид аммония (концентрированный, 10,7 мл, 77,0 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, 0-100% EtOAc/петролейный эфир с получением 2,5,6-трихлорникотинамида (Int-9b).

MS (ESI) m/z: (M+MeCN+H)⁺ 266,1, 268,1.

Стадия С. N-((2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-9c).

К перемешиваемому раствору 2,5,6-трихлорникотинамида (Int-9b) (2,50 г, 11,1 ммоль) в THF (50 мл) добавляли оксалилхлорид (0,932 мл, 10,6 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Затем охлаждали до 20°C и добавляли 2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)анилин (Int-9a) (2,93 г, 11,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, 0-30% EtOAc/петролейный эфир с получением N-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (Int-9c).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 502,3/504,3.

Стадия D. 1-(2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-9d).

К перемешиваемому раствору N-((2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (3,00 г, 5,97 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 1 М раствор калий бис-(триметилсилил)амида в THF (11,9 мл, 11,9 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (насыщенный, 35 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-9d). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 466,2/468,1.

Стадия Е. 1-(2-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-4,6,7-трихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-9e).

К перемешиваемому раствору 1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (2,30 г, 4,93 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIEA (2,15 мл, 12,3 ммоль) и POCl₃ (0,689 мл, 7,40 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-4,6,7-трихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-9e), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) (M+H)⁺ m/z: 484,0/486,0.

Стадия F. трет-Бутил (S)-4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-9f).

К перемешиваемому раствору 1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-4,6,7-трихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (2,39 г, 4,93 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли DIEA (2,15 мл, 12,3 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,23 г, 6,16 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали на силикагеле, 0-40% EtOAc/петролейный эфир с получением (S)-трет-бутил 4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-9f).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 648,2/650,2.

Стадия G. трет-Бутил (3S)-4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-9g).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил 4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-фенил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,54 ммоль), ацетата калия (0,756 г, 7,71 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (0,063 г, 0,077 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 3-фтор-2-(трифтор- λ^4 -боранеил)фенол, калиевую соль (0,538 г, 2,47 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) при 90°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали на силикагеле, 0-50% EtOAc/петролейный эфир с получением (3S)-трет-бутил 4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-9g).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 724,4.

Стадия H. трет-Бутил (3S)-4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-9h).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(1-(2-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-фенил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (1,00 г, 1,38 ммоль) в THF (10 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в THF (4,14 мл, 4,14 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле, 0-8% MeOH/DCM с получением (3S)-трет-бутил 4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-9h).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 610,4.

Стадия I. Int-9i.

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(6-хлор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-(2-гидроксиэтил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,492 ммоль) в THF (30 мл) добавляли трифенилфосфин (871 мг, 1,23 ммоль) (37% нагрузка на смолу) и затем DIAD (0,096 мл, 0,492 ммоль) добавляли при 70°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (30 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ вода (10 mM NH₄HCO₃)/MeCN с получением Int-9i.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 592,2.

Стадия J. Int-9j.

К перемешиваемому раствору Int-9i (20 мг, 0,034 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ вода (10 mM NH₄HCO₃)/MeCN с получением Int-9j.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 492,2.

Стадия K. 19-Хлор-16-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-10,11-дигидро-4H-1,17-этенодибензо[b,h]пиримидо[6,1-f][1,5,7]оксадиазаацетилондецин-4-он (пример 9).

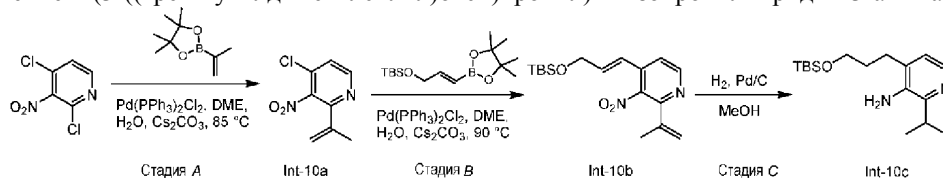
К перемешиваемому раствору Int-9j + TFA (20,5 мг, 0,034 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли DIEA (0,024 мл, 0,135 ммоль) и акрилоилхлорид (3,67 мг, 0,041 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Смесь концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, вода (10 mM NH₄HCO₃)/MeCN с получением 19-хлор-16-фтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-10,11-дигидро-4H-1,17-этенодибензо[b,h]пиримидо[6,1-f][1,5,7]оксадиазаацетилондецин-4-она (пример 9) в виде смеси атропоизомеров.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 546,2.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,43-8,30 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 3H), 7,20 (уш. д, J=8,07 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,31 Гц, 1H), 6,91-6,75 (м, 2H), 6,31 (уш. д, J=16,14 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=1,83, 10,64 Гц, 1H), 5,32 (уш. с, 1H), 4,96 (уш. д, J=9,54 Гц, 1H), 4,81 (уш. с, 1H), 4,74-4,59 (м, 1H), 4,57-4,35 (м, 1H), 4,27-3,96 (м, 2H), 3,78-3,40 (м, 2H), 2,95 (уш. дд, J=7,70, 13,57 Гц, 1H), 2,36 (уш. дд, J=6,36, 15,41 Гц, 1H), 1,57-1,36 (м, 3H).

Примеры 10-15.

Получение 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10c).



Стадия А. 4-Хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10a).

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-3-нитропиридина (11,0 г, 57,0 ммоль) в DME (150 мл) и воде (30 мл) добавляли Cs₂CO₃ (55,7 г, 171 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (9,58 г, 57,0 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (4,00 г, 5,70 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, петролейный эфир/EtOAc = 10/1 с получением 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-10a).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 198,8.

Стадия В. (Е)-4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10b).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (10,0 г, 50,4 ммоль) в DME (100 мл) и воде (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (49,2 г, 151 ммоль), (Е)-трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)аллил)окси)силан (16,52 г, 55,4 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)-палладий(II) дихлорид (3,53 г, 5,04 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле, элюируя петролейный эфир/EtOAc = 5/1, с получением (Е)-4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 335,1.

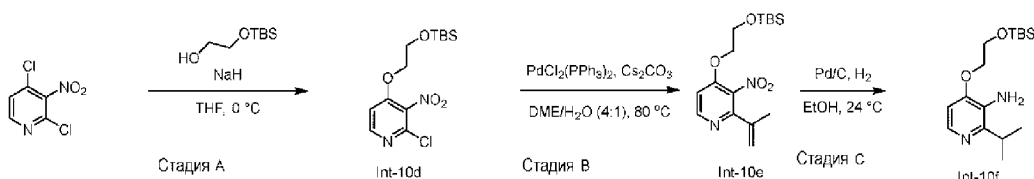
Стадия С. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10c).

К смеси (Е)-4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (9,2 г, 27,5 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли сухой Pd-C (2,93 г, 27,5 ммоль, 10% мас./мас.) в атмосфере аргона и смесь дегазировали и продували H₂ три раза и перемешивали при 25 °С в течение 15 ч в атмосфере H₂ (2,812 кг/см² (40 psi)). Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc/петролейный эфир с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10c).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 309,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,87 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,74 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,79 (уш. с, 2H), 3,57 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,97 (спт, J=6,7 Гц, 1H), 2,52 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,85-0,83 (м, 9H), 0,00 (с, 6H).

Получение 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридин-3-амина (Int-10f).



Стадия А. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридин (Int-10d).

2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этан-1-ол (9,05 г, 51,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (155 мл), охлаждали до 0 °С, добавляли гидрид натрия (2,05 г, 51,3 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 30 мин. В реакционную смесь порциями добавляли 2,4-дихлор-3-нитропиридин (9,00 г, 46,6 ммоль) и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили хлоридом аммония, разбавляли EtOAc, разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле, элюируя 0-25% EtOAc/гексаны, с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридина (Int-10d).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 333.

Стадия В. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10e).

4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридин (12,0 г, 36,1 ммоль), карбонат цезия (35,2 г, 108 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (2,53 г, 3,61 ммоль) добавляли в

круглодонную колбу 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли DME (72 мл) и воду (18 мл), дегазировали два раза в атмосфере азота, добавляли пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (7,45 мл, 39,7 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 100 мл EtOAc, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на силикагеле 0-20% EtOAc/гексаны давала 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10e).

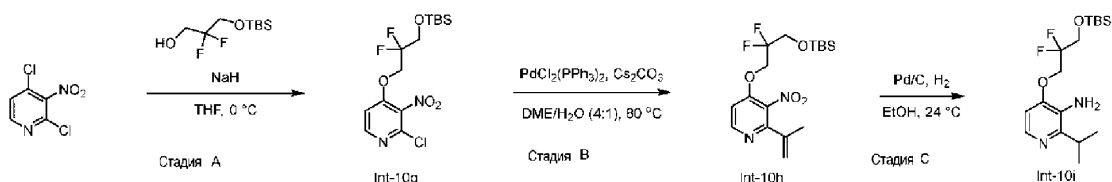
MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 339.

Стадия С. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10f).

4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (10,0 г, 29,5 ммоль) растворяли в EtOH (148 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (0,629 г, 5,91 ммоль, 10% мас./мас.), дегазировали в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. Полученную смесь тщательно продували азотом. Продутую полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10f).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,73 (д, J=5,3 Гц, 1H), 6,73 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,09 (д, J=4,5 Гц, 2H), 3,95 (дд, J=5,4, 4,1 Гц, 2H), 3,16 (п, J=6,7 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,88 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Получение 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10i).



Стадия А. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-хлор-3-нитропиридин (Int-10g).

3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропан-1-ол (6,45 г, 28,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (86 мл), охлаждали до 0°C, добавляли гидрид натрия (1,14 г, 28,5 ммоль) и оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 30 мин. В реакционную смесь порциями добавляли 2,4-дихлор-3-нитропиридин (5,00 г, 25,9 ммоль) и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакцию гасили хлоридом аммония, разбавляли EtOAc, разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали на силикагеле, элюируя 0-25% EtOAc/гексаны, с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-хлор-3-нитропиридина (Int-10g).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 383.

Стадия В. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10h).

4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-хлор-3-нитропиридин (7,00 г, 18,3 ммоль), карбонат цезия (17,9 г, 54,8 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (1,28 г, 1,83 ммоль) добавляли в круглодонную колбу 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли DME (36 мл) и воду (9,1 мл), дегазировали два раза в атмосфере азота, добавляли пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (3,78 мл, 20,1 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при 85°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 100 мл EtOAc, промывали 50 мл насыщенного раствора хлорида аммония, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на силикагеле 0-20% EtOAc/гексаны давала 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил) (Int-10h).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 389.

Стадия С. 4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10i).

4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (6,60 г, 17,0 ммоль) растворяли в EtOH (85 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (0,362 г, 3,40 ммоль, 10% мас./мас.), дегазировали в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Полученную смесь тщательно продували азотом. Продутую полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10i).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 361.

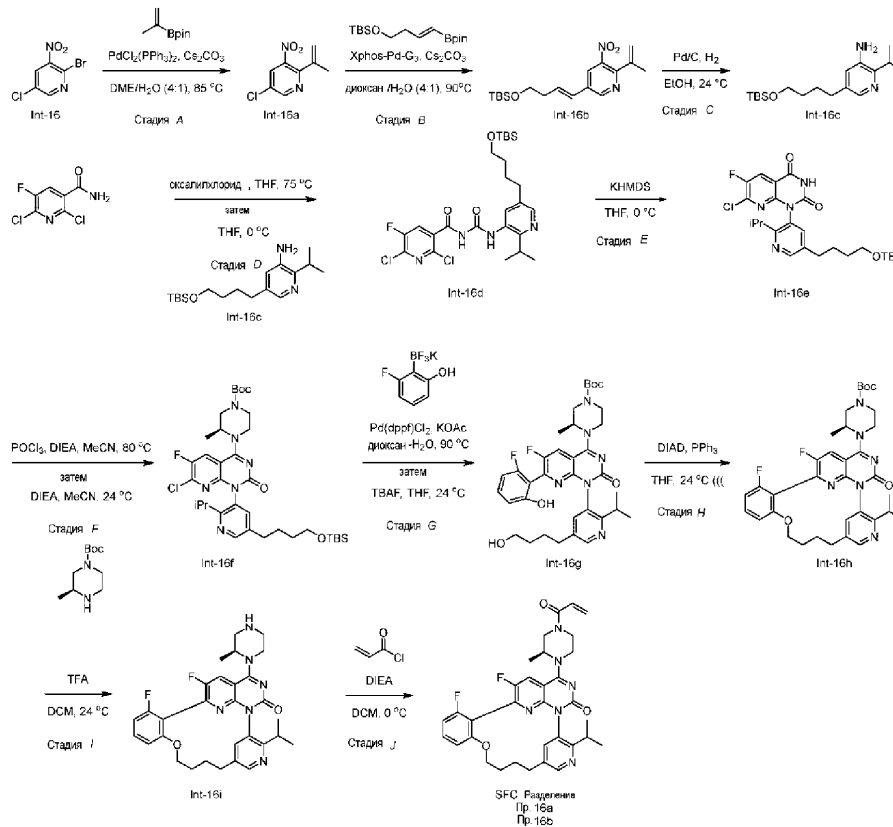
Примеры 10-15 получали способом, аналогичным примеру 1, с использованием Int-10c, Int-10f и

Int-10i на стадии D и заменой замещенного защищенного пиперазина на стадии G. В примере 11 использовали бензил-(S)-2-(цианометил)пиперазин-1-карбоксилат в качестве замещенного защищенного пиперазина на стадии G и замещенный гидроксид палладия/ H_2 в MeOH на стадии J. Примеры, обозначенные как "No. a", соответствуют первому элюируемому пику в SFC. Примеры, обозначенные как "No. b", соответствуют второму элюируемому пику в SFC. В примере 15 для стадии G использовали (S)-2-(пиперазин-2-ил)ацетонитрил бис-(гидрохлорид).

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено	Условия SFC
10a		17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиацикл ододецин-4-он	587	колонка F EtOH c 0,1% NH ₄ OH, Пик 1
10b		17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиацикл ододецин-4-он	587	колонка F EtOH c 0,1% NH ₄ OH, Пик 2
11a		[(2S)-4-[17,20-дифтор-4-оксо-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиацикл ододецин-2-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил	612	Колонка B EtOH с 0,1 NH ₄ OH, Пик 1
12a		17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиоксиаза циклододецин-4-он	589	Колонка G MeOH c 0,25% DMEA 60%CO ₂ Пик 1
13a		2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,19-(этандилиден)пиридо[4,3-л]пиримидо[1,6-	653,5	Колонка G MeOH c 0,25% DMEA 75% CO ₂ пик 1

		<i>h</i>][1,5,8,10]бензодиазациклотридецин-4-он		
13b		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(этандинилден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,5,8,10]бензодиазациклотридецин-4-он	653,5	Колонка G MeOH c 0,25% DMEA 75% CO ₂ пик 2
14a		[(2 <i>S</i>)-4-[17,20-дифтор-4-оксо-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандинилден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-2-ил]-1-(проп-2-еноил)пиперазин-2-ил]ацетонитрил	614,2	Колонка G MeOH c 0,25% DMEA 60% CO ₂ пик 1
15a		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандинилден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он	603,3	Колонка G MeOH c 0,25% DMEA 60% CO ₂ Пик 1

Пример 16а/в. 19,22-Дифтор-2-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(пропан-2-ил)-11,12,13,14-тетрагидро-4*H*-1,20-(этандинилден)-6,10-(метено)пиримидо[1,6-*k*][1,8,11,13]бензоксатриазациклогексадецин-4-он.



Стадия А. 5-Хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-16a).

2-Бром-5-хлор-3-нитропиридин (Int-16) (5,00 г, 21,1 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (1,48 г, 2,11 ммоль) и карбонат цезия (13,7 г, 42,1 ммоль) добавляли в круглодонную колбу 250 мл. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли DME (56 мл) и воду (14 мл) и полученную смесь вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (4,16 мл, 22,1 ммоль) и полученную смесь нагревали до 85°C в течение 4 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, сначала элюируя гексанами до 20% этилацетат-гексаны, линейный градиент с получением 5-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-16a).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,74 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,38 (дд, J=1,7, 0,7 Гц, 1H), 5,17 (т, J=1,0 Гц, 1H), 2,22 (т, J=1,2 Гц, 3H).

Стадия В. (E)-5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-16b).

5-Хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (3,80 г, 19,1 ммоль), карбонат цезия (12,1 г, 38,3 ммоль) и XPhos-Pd-G3 (0,810 г, 0,957 ммоль) добавляли в круглодонную колбу 250 мл. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона. В реакционный сосуд добавляли диоксан (51 мл) и воду (13 мл) и полученную смесь дегазировали барботированием азота в течение 30 с. В реакционный сосуд добавляли (E)-трет-бутилдиметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан (7,17 г, 23,0 ммоль) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Охлажденную полученную смесь переносили в делительную воронку. Органический слой отделяли и отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, сначала элюируя гексанами, до 20% этилацетат-гексаны, линейный градиент, с получением (E)-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-16b).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,46 (т, J=1,8 Гц, 2H), 5,34 (д, J=1,2 Гц, 1H), 5,19-5,04 (м, 1H), 3,76 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,49 (кв, J=6,2 Гц, 2H), 2,20 (с, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Стадия С. 5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-16c).

(E)-5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (6,42 г, 18,4 ммоль) растворяли в EtOH (92 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (0,392 г, 3,68 ммоль, 10% мас./мас.), дегазировали в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Полученную смесь тщательно продували азотом. Продутую полученную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-16c).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 323.

Стадия D. N-((5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-16d).

2,6-Дихлор-5-фторникотинамид (2,00 г, 9,57 ммоль) добавляли в 40 мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (9,57 мл) для растворения исходного вещества. В реакционный сосуд по каплям добавляли 2 М раствор оксалилдихлорида (5,74 мл, 11,5 ммоль) добавляли по каплям и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Промежуточному раствору давали остыть до комнатной температуры. Охлажденный промежуточный раствор концентрировали до половины его объема. В реакционный сосуд добавляли THF (5 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. В отдельном флаконе на 4 мл, 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-16c, 3,09 г, 9,57 ммоль) растворяли в THF (5 мл). Раствор амина добавляли по каплям в реакционный сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Нагретую полученную смесь гасили 2 мл смеси 1:1 насыщенного водного раствора хлорида натрия и водного раствора хлорида аммония. Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя 5% (этилацетат:этанол = 3:1 об./об.)-дихлорметан, первоначально, до 100% (этилацетат:этанол = 3:1 об./об.), линейный градиент, с получением N-((5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-16d).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 557/559.

Стадия E. 1-(5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-

фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-16e).

N-((5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (2,90 г, 5,20 ммоль) добавляли в 30 мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (10,4 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли 1 М раствор калий бис-(триметилсилил)амида (10,4 мл, 10,4 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 мл). Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле 0-100 EtOAc/гексаны с получением 1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-16e).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 521.

Стадия F. трет-Бутил (S)-4-(1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-16f).

1-(5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (500 мг, 0,959 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли ацетонитрил (1,9 мл), N,N-диизопропилэтиламин (256 мкл, 1,44 ммоль) и фосфорил трихлорид (116 мкл, 1,25 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ацетонитриле (1,9 мл). N,N-Диизопропилэтиламин (512 мкл, 2,88 ммоль) и трет-бутил (S)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (288 мг, 1,44 ммоль) последовательно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 66% (этилацетат-этанол = 3:1 об./об.)-гексаны, линейный градиент, с получением трет-бутил (S)-4-(1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-16f).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 703.

Стадия G. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(5-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-16g).

трет-Бутил (S)-4-(1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (535 мг, 0,761 ммоль), калий 3-фтор-2-(трифтор-λ⁴-боранеил)фенолят (215 мг, 0,989 ммоль), ацетат калия (299 мг, 3,04 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (62,1 мг, 0,076 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (3,3 мл) и воду (543 мкл), дегазировали 3× в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 10 мл 1:1 вода/насыщенный бикарбонат натрия, экстрагировали 2×25 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток помещали в 10 мл THF, добавляли 1 М раствор TBAF в THF (1,90 мл, 1,90 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Реакцию гасили насыщенным хлоридом аммония, экстрагировали 1× EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле 0-100% EtOAc:EtOH, 3:1/гексаны с получением трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(5-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-16g).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 665.

Стадия H. (Int-16h).

трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(5-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,150 ммоль) и трифенилфосфин (99 мг, 0,376 ммоль) растворяли в THF (7,5 мл) в 100 мл круглодонной колбе в атмосфере азота. После обработки ультразвуком, по каплям добавляли диизопропил diazen-1,2-дикарбоксилат (59,2 мкл, 0,301 ммоль). Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин. Полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 100% (этилацетат-этанол = 3:1 об./об.), линейный градиент, с получением (Int-16h).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 647.

Стадия I. Int-16i.

Int-16h (130 мг, 0,201 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли DCM (2,0 мл). Трифторуксусную кислоту (769 мкл, 10,1 ммоль) добавляли по каплям в реакционный сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь концентрировали с получением Int-16i.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 547.

Стадия J. 19,22-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(пропан-2-ил)-11,12,13,14-тетрагидро-4Н-1,20-(этанндилиден)-6,10-(метено)пиримидо[1,6-к][1,8,11,13]бензокса триаза-циклогексадецин-4-он (пример 16a).

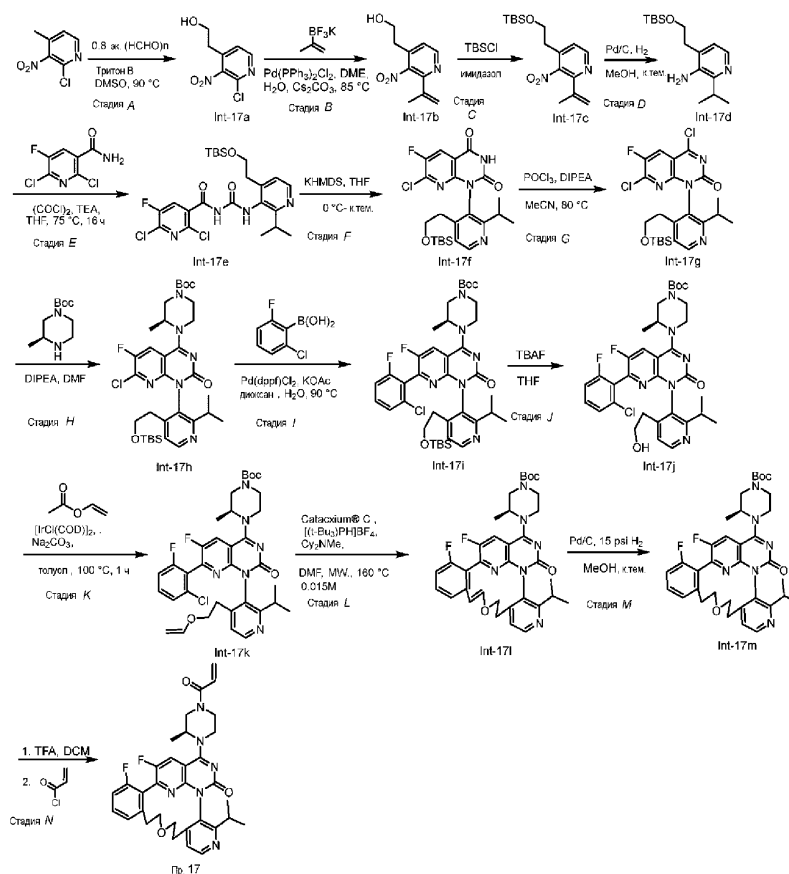
Int-16i + 3-TFA (160 мг, 0,180 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли DCM (1,8 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли N,N-диизопропилэтиламин (160 мкл, 0,900 ммоль) и акрилоилхлорид (21,4 мкл, 0,270 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 100% (этилацетат:этанол = 3:1). Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC Колонка U, Условие: 35% модификатора: MeOH с 0,25% N,N-диметилэтиламина с получением разделенных атропоизомеров:

Пик 1 - Пр. 16a - MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 601. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=18,8, 9,2 Гц, 1H), 7,57-7,34 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,01-6,78 (м, 2H), 6,21 (дд, J=16,8, 9,3 Гц, 1H), 5,90-5,71 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,55-3,91 (м, 3H), 3,82 (тд, J=9,7, 4,7 Гц, 1H), 3,67-3,47 (м, 3H), 3,19 (д, J=21,4 Гц, 1H), 2,96 (п, J=6,8 Гц, 1H), 2,86-2,70 (м, 1H), 2,57 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,85 (тд, J=10,8, 10,2, 5,7 Гц, 1H), 1,72 (т, J=18,1 Гц, 1H), 1,54-1,42 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,28 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,8 Гц, 3H); и

Пик 2 - Пр. 16b - 19,22-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-7-(пропан-2-ил)-11,12,13,14-тетрагидро-4Н-1,20-(этанндилиден)-6,10-(метено)пиримидо[1,6-к][1,8,11,13]бензокса триаза-циклогексадецин-4-он.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 601.

Пример 17. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,13,14-тетрагидро-4Н-1,19-этенопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиаза триаза-циклогексадецин-4-он.



Стадия А. 2-(2-Хлор-3-нитропиридин-4-ил)этанол (Int-17a).

К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-метил-3-нитропиридина (50,0 г, 290 ммоль) в DMSO (150 мл) добавляли параформальдегид (6,96 г, 232 ммоль) и гидроксид бензилтриметиламмония (5,3 мл, -0,02 экв., 40% в метаноле) при 20°C и смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×400 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (4×60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-60% EtOAc/петролейный эфир, с получением 2-(2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)этанола (Int-17a).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 202.

Стадия В. 2-(3-Нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-4-ил)этанол (Int-17b).

К перемешиваемому раствору 2-(2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)этанола (10 г, 49,4 ммоль) в DME (100 мл) и воде (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (48,2 г, 148 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (9,95 г, 59,2 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (1,73 г, 2,47 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×200 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле петролейный эфир/EtOAc = 10/1 с получением 2-(3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-4-ил)этанола (Int-17b).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 208.

Стадия С. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-17c).

К перемешиваемому раствору 2-(3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-4-ил)этанола (9,1 г, 43,7 ммоль) в DCM (120 мл) добавляли TBSCl (8,56 г, 56,8 ммоль) и имидазол (8,93 г, 131 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-8% EtOAc/петролейный эфир, с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-17c).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 323.

Стадия D. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-17d).

К перемешиваемому раствору 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (13 г, 40,3 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли PdC (2,15 г, 2,02 ммоль, 10% мас./мас.) в атмосфере N₂ и смесь дегазировали и продували водородом три раза. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч под водородом из баллона (давление: 1,054 кг/см² (15 psi)). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-17d), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 295.

Стадия Е. N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-17e).

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (3,00 г, 14,4 ммоль) в THF (40 мл) добавляли оксалилдихлорид (1,19 мл, 13,6 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли к смеси 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-17d, 4,65 г, 15,8 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (насыщенный, 30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-40% EtOAc/петролейный эфир, с получением N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-17e).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 529.

Стадия F. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-17f).

К перемешиваемому раствору N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (4,00 г, 7,55 ммоль) в THF (60 мл) добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (15,1 мл, 15,1 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (насыщенный, 20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при

пониженном давлении с получением неочищенного продукта 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-17f), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

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

Стадия G. 1-(4-(2-((трет-Бутилпиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-17g).

К перемешиваемому раствору 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (3,72 г, 7.54 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIEA (3,29 мл, 18,9 ммоль) и $POCl_3$ (1,06 мл, 11,3 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-17g), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) $[M-Cl+MeOH]^+$ m/z: 507.

Стадия H. трет-Бутил (S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-17h).

К перемешиваемому раствору 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (3,86 г, 7.55 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли DIPEA (3,30 мл, 18,9 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,89 г, 9,43 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-40% EtOAc/петролейный эфир, с получением (S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-17h).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 675.

Стадия I. (3S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-17i).

К перемешиваемому раствору трет-бутил (S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,444 ммоль), ацетата калия (218 мг, 2,22 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (18 мг, 0,022 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), воде (2 мл) добавляли (2-хлор-6-фторфенил)бороновую кислоту (116 мг, 0,666 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-50% EtOAc/петролейный эфир, с получением (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-17i). MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 769.

Стадия J. (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-17j).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (240 мг, 0,312 ммоль) в THF (5 мл) добавляли 1 М раствор TBAF в THF (0,936 мл, 0,936 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-8% MeOH/DCM, с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-17j).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 655.

Стадия K. (3S)-трет-Бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(2-(винилокси)этил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-17k).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 0,763 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли димер хлор(1,5-циклооктадиен)иридия(I) (103 мг, 0,153 ммоль), Na_2CO_3 (162 мг, 1,53 ммоль) и винилацетат (131 мг, 1,53 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концен-

трировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-40% EtOAc/петролейный эфир, с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(2-(винилокси)этил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-17k).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 681.

Стадия L. Int-17l.

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(2-(винилокси)этил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (150 мг, 0,220 ммоль) в DMF (15 мл) добавляли N,N-дициклогексилметиламин (688 мг, 3,52 ммоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (128 мг, 0,440 ммоль) и cataChem® C (206 мг, 0,220 ммоль) и смесь перемешивали при 160°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на Al₂O₃ (элюент 0-10% MeOH/DCM) с получением Int-17l.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 645.

Стадия M. Int-17m.

К перемешиваемой смеси Int-17l (90 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd-C (22 мг, 0,021 ммоль, 10% мас./мас.) и смесь дегазировали и продували водородом три раза. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере водорода (давление: 1,054 кг/см² (15 psi)). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ хроматографией, вода (0,1% TFA)-MeCN с получением Int-17m.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 647.

Стадия N. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,13,14-тетрагидро-4H-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклотридецин-4-он (пример 17a и 17b).

К перемешиваемому раствору Int-17m (30 мг, 0,046 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток растворяли в DCM (2 мл), и затем добавляли DIEA (0,041 мл, 0,23 ммоль) и акрилоилхлорид (6,3 мг, 0,070 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной TLC, элюируя смесью 10% MeOH/DCM. Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка В, условия: вода (0,1% NH₄OH)-MeOH 35%, с получением разделенных атропоизомеров:

Пик 1 - Пр. 17a - 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,13,14-тетрагидро-4H-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклотридецин-4-он.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 601;

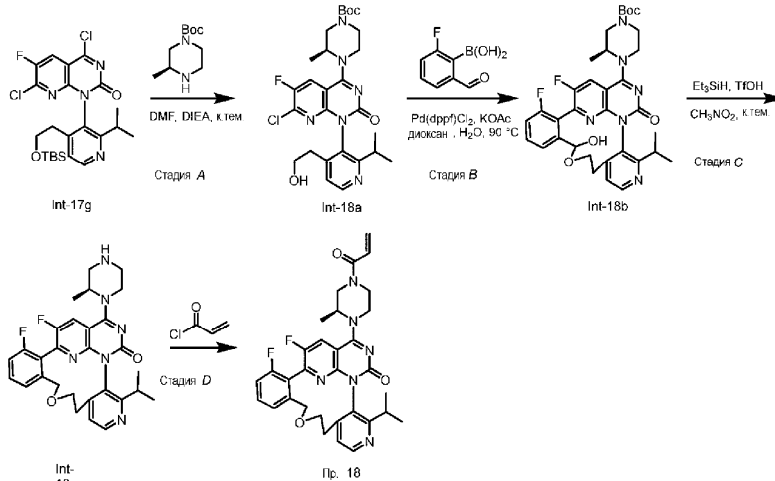
¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,42 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,33-8,21 (м, 1H), 7,37 (дт, J=5,9, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,01 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,93-6,76 (м, 1H), 6,32 (уш. д, J=16,0 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=1,8, 10,6 Гц, 1H), 5,02 (уш. с, 1H), 4,67-4,50 (м, 2H), 4,43-4,26 (м, 1H), 4,02-3,71 (м, 2H), 3,61-3,53 (м, 1H), 3,47 (уш. с, 1H), 3,42-3,32 (м, 3H), 2,86 (уш. д, J=7,9 Гц, 1H), 2,73-2,63 (м, 2H), 2,49-2,33 (м, 2H), 1,55 (уш. т, J=6,7 Гц, 3H), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (уш. д, J=6,1 Гц, 3H);

Пик 2 - Пр. 17b - 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,13,14-тетрагидро-4H-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклотридецин-4-он.

MS (ESI) (M+H)⁺ m/z: 601;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,42 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,33 (уш. т, J=8,2 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,02 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,93-6,76 (м, 1H), 6,33 (уш. д, J=17,2 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=2,0, 10,6 Гц, 1H), 5,23 (уш. с, 1H), 4,60 (уш. с, 2H), 4,46 (уш. д, J=13,7 Гц, 1H), 4,26-4,09 (м, 1H), 3,97 (уш. с, 1H), 3,78-3,40 (м, 3H), 3,37-3,15 (м, 2H), 2,84 (уш. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,68 (уш. дд, J=5,5, 13,3 Гц, 2H), 2,47 (уш. с, 1H), 2,35 (тд, J=6,8, 12,9 Гц, 1H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (уш. д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 18а. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклододecin-4(13H)-он.



Стадия А. (S)-трет-Бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-18а).

К перемешиваемому раствору 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-17g, 3,20 г, 6,26 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли DIEA (2,73 мл, 15,6 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (1,57 г, 7,82 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь оп концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-100% EtOAc/петролейный эфир, с получением (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-18а).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 561.

Стадия В. Int-18b.

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,535 ммоль), ацетат калия (262 мг, 2,67 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (43,7 мг, 0,053 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли (2-фтор-6-формилфенил)бороновую кислоту (180 мг, 1,07 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь разделяли и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-5% MeOH/DCM, с последующей обращенно-фазовой ЖХСД 0-100% MeCN (0,5TFA)/H₂O с получением Int-18b.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 649.

Стадия С. Int-18с.

К перемешиваемому раствору Int-18b (60 мг, 0,092 ммоль) в CH₃NO₂ (6 мл) добавляли триэтилсилан (0,120 мл, 0,751 ммоль) и TfOH (0,0500 мл, 0,563 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя водой (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-MeCN 10-100% В с получением Int-18с.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 533.

Стадия D. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклододecin-4(13H)-он (пример 18а).

К перемешиваемому раствору Int-18с (99,0 мг, 0,186 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DIEA (0,0970 мл, 0,558 ммоль) и акрилоилхлорид (20,2 мг, 0,223 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя водой (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-MeCN. Рацемическое вещество разделяли с помощью препаративной SFC, колонка L, условия: 0,1% NH₄OH EtOH, 55%, с получением разделенных атропоизомеров:

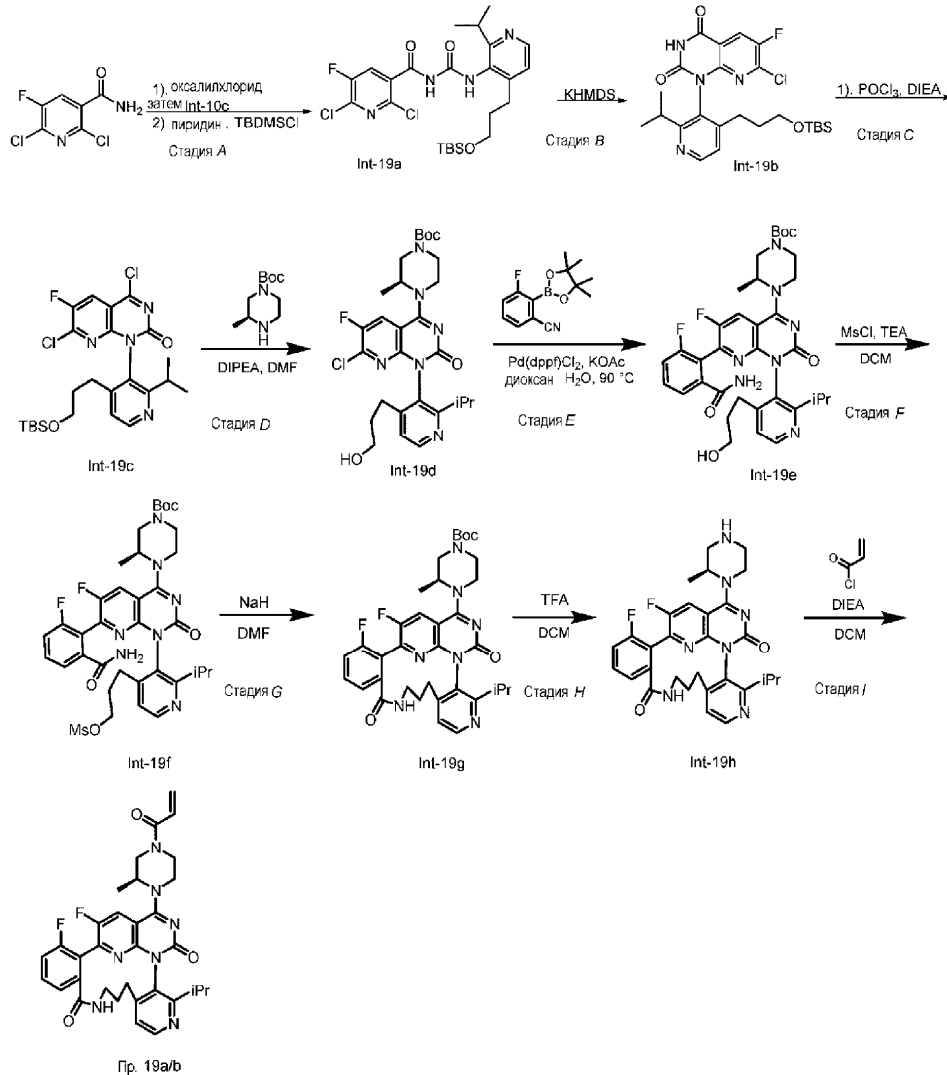
Пик 1 - Пр. 18а - 17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиазациклододecin-4(13H)-он.

MS (ESI) m/z: (M+H)⁺: 587;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,50 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (уш. т, J=10,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,46 (дт, J=5,5, 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,96-6,76 (м, 1H), 6,32 (уш. д, J=17,2 Гц, 1H), 5,84 (уш.

д, J=11,0 Гц, 1H), 4,97-4,91 (м, 1H), 4,70 (уш. т, J=15,1 Гц, 1H), 4,59-4,37 (м, 2H), 4,22-4,05 (м, 2H), 4,00 (д, J=9,4 Гц, 1H), 3,86-3,63 (м, 3H), 3,44-3,32 (м, 1H), 3,07 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,44-2,29 (м, 1H), 1,58 (уш. т, J=7,2 Гц, 3H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 19. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4,10]бензотриазациклотридецин-4,14-дион.



Стадия А. N-((4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиперидин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-19a).

В атмосфере азота в колбу загружали 2,6-дихлор-5-фторникотинамид (2,0 г, 9,6 ммоль), THF (40 мл) и оксалилхлорид (2,0 М в DCM, 4,8 мл, 9,6 ммоль). Смесь нагревали до 65°C в течение 30 мин. Через 30 мин смесь охлаждали до комнатной температуры и затем добавляли смесь 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиперидин-3-амин (Int-10c, 3,25 г, 10,5 ммоль) в THF (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли пиридин (50 мл) и смесь затем охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутилдиметилхлорсилан (1,6 г, 10 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 0-60% этилацетата в гексанах) с получением смеси с примесью. Смесь повторно очищали (градиент 0-70% метил-трет-бутилового эфира в гексанах) с получением N-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиперидин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-19a).

MS (ESI) m/z: 543 [M+H]⁺.

Стадия В. 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиперидин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиродо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-19b).

К смеси N-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиперидин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-19a, 6,3 г, 12 ммоль) в THF (60 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (1,0 М в THF, 23 мл, 23 ммоль). Смеси затем давали нагреться

до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Через 30 мин смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-19b), который использовали без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z : 507 $[M+H]^+$.

Стадия С. 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-19c).

В колбу, содержащую неочищенный 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-19b) в ацетонитриле (100 мл), в атмосфере азота добавляли DIEA (11 мл, 62 ммоль) и оксихлорид фосфора (1,7 мл, 18 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Через 2 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-19c), который использовали без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z : 526 $[M+H]^+$.

Стадия D. (S)-трет-Бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-19d).

К перемешиваемому раствору 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-19c, 6,22 г, 11,8 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли DIPEA (4,13 мл, 23,7 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (3,56 г, 17,8 ммоль) при 30°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-100% EtOAc/пет., с получением (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19d).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 575.

Стадия E. (3S)-трет-Бутил 4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-19E).

К перемешиваемому раствору 3-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (387 мг, 1,56 ммоль), (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19d, 600 мг, 1,04 ммоль) и ацетата калия (512 мг, 5,22 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл) и воде (2 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (85,0 мг, 0,104 ммоль) при 20°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-10% DCM/MeOH, с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19e).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 678.

Стадия F. (3S)-трет-Бутил 4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-19f).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19e, 600 мг, 0,885 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли Et₃N (0,370 мл, 2,66 ммоль) и MsCl (0,207 мл, 2,66 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, 0-100% петролейный эфир/EtOAc, с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(3-((метилсульфонил)окси)пропил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19f).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 756.

Стадия G. Int-19g.

К перемешиваемому раствору трет-бутил (3S)-4-(7-(2-карбамоил-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-(3-(метилсульфонил)окси)пропил)пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-19f, 371 мг, 0,491 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли NaH (39,3 мг, 0,982 ммоль) (60% в минеральном масле) при 0°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водным раствором хлорида аммония (насыщенный, 15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (чистый EtOAc) с получением Int-19g.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 660.

Стадия H. Int-19h.

К перемешиваемому раствору Int-19g (220 мг, 0,333 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) добавляли TFA (1,5 мл) при 30°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Int-19h.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 560.

Стадия I. 18,21-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4,10]бензотриазациклотридецин-4,14-дион (пример 19a и 19b).

К перемешиваемому раствору неочищенного Int-19h+TFA (91,0 мг, 0,163 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли DIEA (0,0280 мл, 0,163 ммоль) и акрилоилхлорид (14,7 мг, 0,163 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Остаток очищали препаративной TLC (DCM:MeOH = 10:1). Рацемическое вещество разделяли препаративной SFC, колонка H, условия: 0,1% NH₄OH EtOH 35%, с получением:

Пик 1 - Пр. 19a - 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4,10]бензотриазациклотридецин-4,14-дион.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 614;

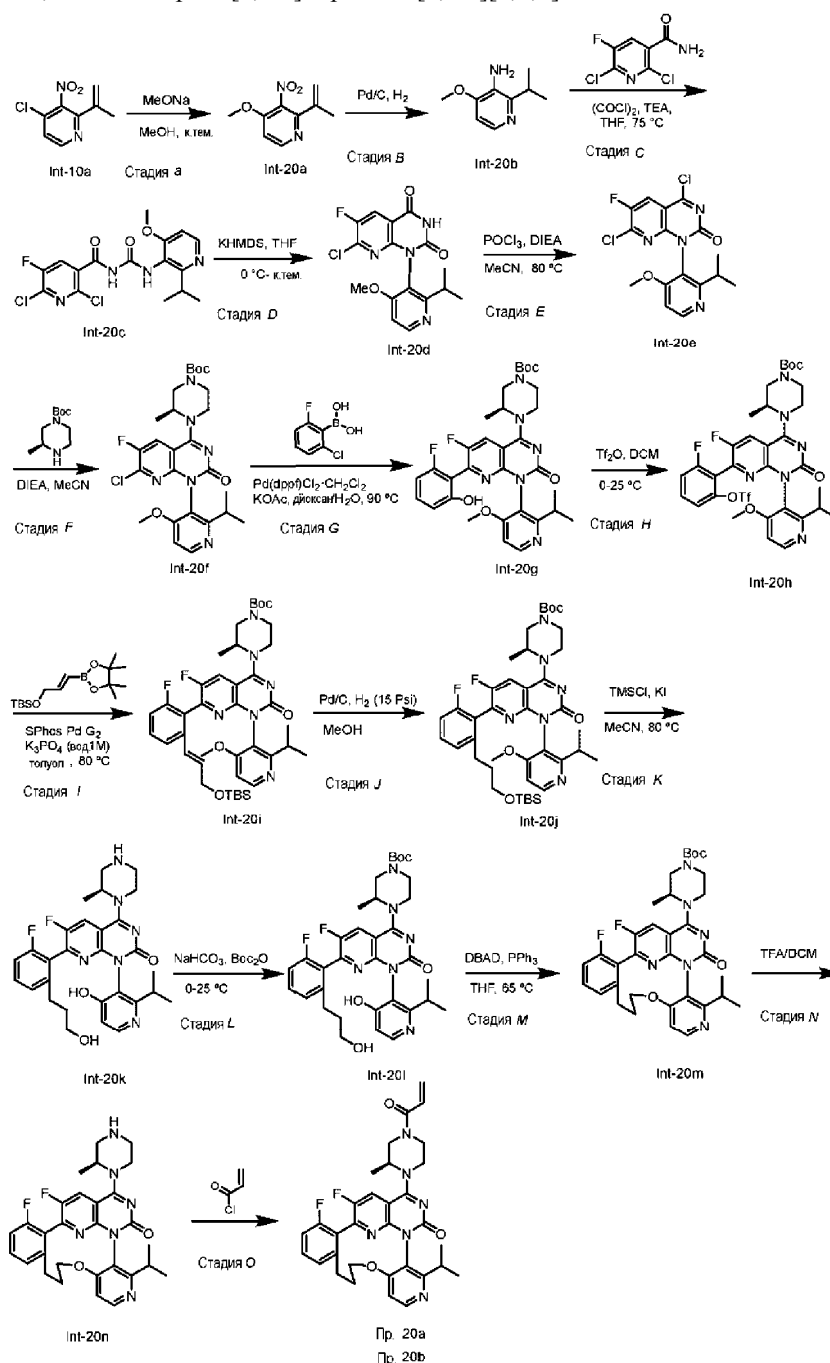
¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,48 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,33 (уш. дд, J=9,1, 14,1 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=5,3, 8,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,32 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,98-6,78 (м, 1H), 6,34 (уш. дд, J=4,7, 16,8 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=1,8, 10,5 Гц, 1H), 5,19-5,07 (м, 1H), 4,55-4,46 (м, 2H), 4,24-4,12 (м, 1H), 3,90 (уш. д, J=9,9 Гц, 1H), 3,83-3,60 (м, 2H), 3,40 -3,30 (уш. с, 1H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,78-2,65 (м, 1H), 2,64-2,47 (м, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,99-1,82 (м, 1H), 1,52 (уш. т, J=5,5 Гц, 3H), 1,16 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82 (уш. д, J=6,6 Гц, 3H); и

Пик 2 - Пр. 19b - 18,21-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-1,19-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4,10]бензотриазациклотридецин-4,14-дион.

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 614;

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,21 (уш. т, J=9,1 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=5,3, 8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,7 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,82-6,68 (м, 1H), 6,22 (уш. дд, J=4,0, 16,8 Гц, 1H), 5,74 (уш. д, J=10,7 Гц, 1H), 5,09-4,97 (м, 1H), 4,48-4,29 (м, 2H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,79 (уш. с, 1H), 3,70-3,46 (м, 2H), 3,34-3,13 (м, 1H), 2,99 (тд, J=4,5, 14,0 Гц, 1H), 2,65-2,51 (м, 1H), 2,50-2,38 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,68 (уш. д, J=6,6 Гц, 3H).

Примеры 20а и 20б. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-1,18-этенопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][7,2,4]бензоксадиазациклододецин-4(1H)-он.



Стадия А. 4-Метокси-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-20a).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-10a, 8,00 г, 40,3 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли метоксид натрия (5,44 г, 101 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 75 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток распределяли между водой (40 мл) и EtOAc (3×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, петролейный эфир/EtOAc = 3/1, с получением 4-метокси-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-20a).

MS (ESI) [M+H]⁺ m/z: 195.

Стадия В. 2-Изопропил-4-метоксипиридин-3-амин (Int-20b).

К раствору 4-метокси-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-20a, 13,0 г, 66,9 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли Pd-C (1,59 г, 0,67 ммоль, 5% мас./мас.) в атмосфере аргона при 25 °C. Смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H₂ (1,054 кг/см² (15 psi)) в течение 15 ч. Через 15 ч добавляли еще одну порцию Pd-C (4,76 г, 2,01 ммоль, 5% мас./мас.) и смесь перемешивали при 25 °C в атмосфере H₂ (2,109 кг/см² (30 psi)) в течение 15 ч. Смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении.

нии с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-30% этилацетат/петролейный эфир, с получением 2-изопропил-4-метоксипиридин-3-амина (Int-20b).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 167.

Стадия С. 2,6-Дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)никотинамид (Int-20c).

К раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (8,70 г, 41,6 ммоль) в THF (82 мл) добавляли оксалил-хлорид (3,52 мл, 41,6 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 2-изопропил-4-метоксипиридин-3-амин (Int-20b, 6,92 г, 41,6 ммоль) в THF (65 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-10% MeOH/DCM, с получением 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)-никотинамида (Int-20c).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 401.

Стадия D. 7-Хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-20d).

К раствору 2,6-дихлор-5-фтор-N-((2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)карбамоил)никотинамида (Int-20c, 11,5 г, 28,7 ммоль) в THF (220 мл) добавляли KHMDS (71,7 мл, 71,7 ммоль) (1,0 М в THF) при 0°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Смесь упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-10% MeOH/DCM, с получением 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-20d).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 365.

Стадия E. 4,7-Дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-20e).

К перемешиваемому раствору 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-20d, 3,64 г, 9,98 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли DIEA (4,36 мл, 25,0 ммоль) и POCl₃ (2,33 мл, 25,0 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (Int-20e).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 383.

Стадия F. трет-Бутил (S)-4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20f).

К перемешиваемому раствору 4,7-дихлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-20e, 3,80 г, 9,92 ммоль) в MeCN (40 мл) добавляли DIEA (5,20 мл, 29,7 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (3,97 г, 19,8 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюентом петролейный эфир/EtOAc = 1/1 с получением (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20f).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 548.

Стадия G. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20g).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20f, 1,14 г, 2,08 ммоль), ацетата калия (1,02 г, 10,4 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (0,170 г, 0,208 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл) добавляли калий трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат (0,909 г, 4,17 ммоль), растворенный в 1,4-диоксане (0,5 мл), при 90°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 90°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-50% DCM/MeOH, с получением (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20g).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 624.

Стадия H. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20h).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20g, 500 мг, 0,803 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли пиридин (191 мг, 2,41 ммоль), затем Tf_2O (0,407 мл, 2,41 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя для элюирования градиент 0-10% DCM/MeOH, с получением (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20h).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 755.

Стадия I. трет-Бутил (3S)-4-(7-(2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20i).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-(((трифторметил)сульфонил)окси)фенил)-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20h, 350 мг, 0,464 ммоль) в толуоле (6 мл) добавляли (E)-трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)аллил)окси)силан (208 мг, 0,696 ммоль), фосфат калия (1,39 мл, 1,39 ммоль) (1 M в воде) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (33,4 мг, 0,046 ммоль) при 25°C в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакцию гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя петролейный эфир/EtOAc = 1/2, с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метокси-пиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20i).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 777.

Стадия J. трет-Бутил (3S)-4-(7-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20j).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-((E)-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)проп-1-ен-1-ил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20i, 200 мг, 0,257 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd-C (27,4 мг, 0,257 ммоль, 10% мас./мас.) при 25°C в атмосфере N_2 . Смесь дегазировали и продували водородом три раза и перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере H_2 из баллона (1,054 кг/см² (15 psi)). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20j).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 779.

Стадия K. 6-Фтор-7-(2-фтор-6-(3-гидроксипропил)фенил)-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-20k).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-20j, 110 мг, 0,141 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляли KI (23,4 мг, 0,141 ммоль) и хлортриметилсилан (15,3 мг, 0,141 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. (Int-20k).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 551.

Стадия L. трет-Бутил (3S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-(3-гидроксипропил)фенил)-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-20l).

К перемешиваемому раствору 6-фтор-7-(2-фтор-6-(3-гидроксипропил)фенил)-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-20k, 110 мг, 0,100 ммоль) в MeCN (1 мл) добавляли бикарбонат натрия (8,4 мг, 0,10 ммоль) в воде (0,2 мл) и Woc_2O (0,035 мл, 0,15 ммоль) при 0°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Смесь экстрагировали EtOAc (3×10 мл) и объединенную органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью пластины для препаративной TLC (SiO_2 , DCM/MeOH = 10/1) с получением трет-бутил (3S)-4-(6-фтор-7-

(2-фтор-6-(3-гидроксипропил)фенил)-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-201).

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 651.

Стадия М. Int-20m.

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-(3-гидроксипропил)фенил)-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-201, 35,0 мг, 0,0550 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли трифенилфосфин (36,0 мг, 0,137 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N₂ и затем добавляли (Е)-ди-трет-бутил диазен-1,2-дикарбоксилат (25,3 мг, 0,110 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали непосредственно с помощью пластины для препаративной TLC (SiO₂, DCM/MeOH = 10/1) с получением Int-20m.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 633.

Стадия N. Int-20n.

Раствор Int-20m (22 мг, 0,035 ммоль) в DCM (0,5 мл) и TFA (0,1 мл) перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением Int-20n, которое использовали на следующей стадии с дополнительной очисткой.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 533.

Стадия О. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][7,2,4]бензоксадиазациклододецин-4(1H)-он (примеры 20a и 20b).

К перемешиваемому раствору Int-20n (18,5 мг, 0,0350 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли DIEA (0,0180 мл, 0,104 ммоль) и акрилоилхлорид (6,3 мг, 0,070 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. Смесь очищали с помощью пластины для препаративной TLC непосредственно (SiO₂, DCM/MeOH = 10/1). Рацемическое вещество разделяли препаративной SFC, колонка N₂; условия: 0,1% NH₄OH MeOH, 55%, с получением разделенных атропоизомеров:

Пик 1 - Пр. 20a -17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][7,2,4]бензоксадиазациклододецин-4(1H)-он.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 587;

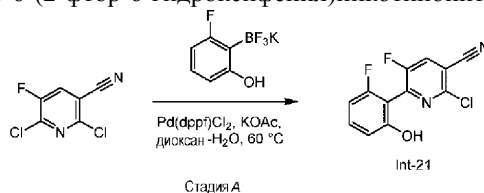
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (уш. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,49-7,32 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 2H), 7,05 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,95-6,74 (м, 1H), 6,31 (уш. д, J=16,4 Гц, 1H), 5,84 (уш. д, J=10,2 Гц, 1H), 4,77-4,62 (м, 2H), 4,59 (уш. с, 1H), 4,51-4,15 (м, 1H), 4,03-3,94 (м, 1H), 3,70 (уш. д, J=13,7 Гц, 2H), 3,43-3,31 (м, 1H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,85 (br, 1H), 2,18-2,06 (м, 1H), 1,94 (br, 1H), 1,81-1,65 (м, 2H), 1,57 (уш. т, J=7,4 Гц, 3H), 1,28 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,7 Гц, 3H); и

Пик 2 - Пр. 20b -17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][7,2,4]бензоксадиазациклододецин-4(1H)-он.

MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z: 587;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,32 (уш. д, J=8,6 Гц, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 7,13 (дд, J=12,5, 7,0 Гц, 2H), 7,04 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,84 (уш. дд, J=16,4, 9,8 Гц, 1H), 6,32 (уш. д, J=16,8 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=10,6, 2,0 Гц, 1H), 5,33 (уш. с, 1H), 4,72 (уш. д, J=11,7 Гц, 1H), 4,59 (br, 1H), 4,46-4,22 (м, 2H), 4,12-3,78 (м, 3H), 3,46 (уш. с, 1H), 3,00 (уш. д, J=6,7 Гц, 1H), 2,83 (уш. с, 1H), 2,11 (уш. т, J=10,6 Гц, 1H), 1,93 (уш. с, 1H), 1,79-1,64 (м, 1H), 1,37 (уш. с, 3H), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,7 Гц, 3H).

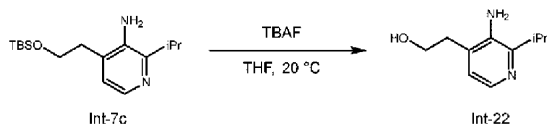
Получение 2-хлор-5-фтор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)никотинитрила (Int-21).



2,6-Дихлор-5-фторникотинитрил (2,86 г, 15 ммоль), калия трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)-борат (3,60 г, 16,5 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,549 г, 0,750 ммоль) и ацетат калия (2,94 г, 30,0 ммоль) смешивали в 500 мл круглодонной колбе. Колбу продували азотом 3 раза. Добавляли диоксан (150 мл) и воду (15 мл) (10:1). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом 3-4 раза и сушили безводным Na₂SO₄, затем растворитель выпаривали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя 10-30% EtOAc/гексан, с получением 2-хлор-5-фтор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)никотинитрила (Int-21).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,91 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,39 (кв, J=1,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,79-6,75 (м, 1H).

Получение 2-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этанола (Int-22).

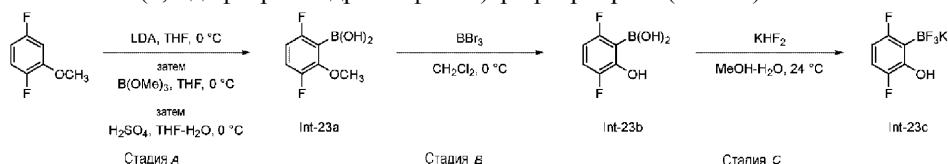


Стадия А

К перемешиваемому раствору 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-7c, 1 г, 3,4 ммоль) в THF (10 мл) добавляли TBAF (8,49 мл, 8,49 ммоль) (1 М в THF) при 20 °С и смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, используя элюент 0-100% EtOAc/петролейный эфир с получением 2-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этанола (Int-22).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,99 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,84 (д, J=4,7 Гц, 1H), 3,97 (т, J=6,1 Гц, 4H), 3,16-2,95 (м, 1H), 2,80 (т, J=6,1 Гц, 2H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Получение калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-23c).



Стадия А. (3,6-Дифтор-2-метоксифенил)бороновая кислота (Int-23a).

1,4-Дифтор-2-метоксибензол (2,40 мл, 20,8 ммоль) растворяли в THF (20,8 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до 0 °С. В реакционную смесь по каплям добавляли 1 М раствор диизопрпиламида лития (25,0 мл, 25,0 ммоль) в THF-гексанах при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С и затем триметилборат (2,79 мл, 25,0 ммоль) добавляли по каплям в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. В реакционную смесь по каплям добавляли ледяной 2 М водный раствор серной кислоты (52,0 мл, 104 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали три раза хлороформом (3×100 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток, содержащий (3,6-дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (Int-23a), использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия В. (3,6-Дифтор-2-гидроксифенил)бороновая кислота (Int-23b).

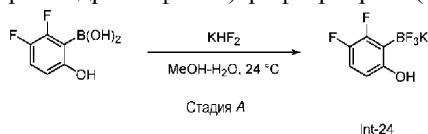
(3,6-Дифтор-2-метоксифенил)бороновую кислоту (2,8 г, 14,9 ммоль) растворяли в DCM (49,7 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор охлаждали до 0 °С. В реакционный сосуд осторожно по каплям добавляли чистый трибромборан (4,31 мл, 44,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С, когда TLC показала полное превращение исходного вещества. Полученную смесь осторожно гасили добавлением по каплям ледяной воды (5 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза хлороформом (3×100 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток, содержащий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (Int-23b), использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия С. Калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторборат (Int-23c).

(3,6-Дифтор-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (2,59 г, 14,9 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (18,6 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (4,65 г, 59,6 ммоль) и воду (18,6 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24 °С. Полученную смесь разбавляли ацетоном (50 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (100 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (200 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-23c).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,14 (кв, J=14,7 Гц, 1H), 6,86 (ддд, J=10,8, 8,8, 5,2 Гц, 1H), 6,32 (тд, J=8,3, 3,2 Гц, 1H).

Получение калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-24).



Стадия А

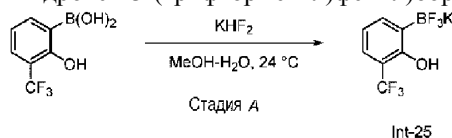
Int-24

(2,3-Дифтор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,500 г, 2,88 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакцион-

ный сосуд добавляли метанол (3,59 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (0,898 г, 11,5 ммоль) и воду (3,59 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (20 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (40 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (200 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-24).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,84 (кв, J=13,3 Гц, 1H), 6,91 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=10,0, 5,0 Гц, 1H).

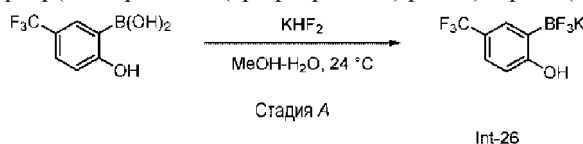
Получение калий трифтор(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)бората (Int-25).



К 2-гидрокси-3-(трифторметил)фенилбороновой кислоте (500 мг, 2,43 ммоль) в метаноле (3,04 мл)/воде (3,04 мл) добавляли бифторид калия (759 мг, 9,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавлял ацетоном (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и повторно растворяли исключительно в ацетоне. Добавляли гексан (~4 мл) и смесь снова фильтровали. Органические слои снова концентрировали с получением с получением калий трифтор(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)бората (Int-25).

MS (ESI) m/z: 229 [M-K].

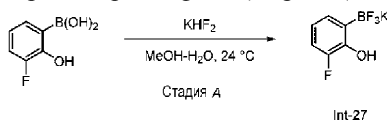
Получение калий трифтор(2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)бората (Int-26).



(2-Гидрокси-5-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (0,500 г, 2,43 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (3,04 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (0,759 г, 9,71 ммоль) и воду (3,04 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (25 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (50 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (50 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий трифтор(2-гидрокси-5-(трифторметил)фенил)бората (Int-26).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,91 (кв, J=9,7 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 6,69 (д, J=8,4 Гц, 1H).

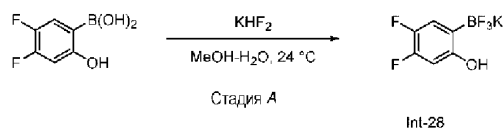
Получение калий трифтор(3-фтор-2-гидроксифенил)бората (Int-27).



(3-Фтор-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (1,15 г, 7,38 ммоль) добавляли в 50 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (14,8 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (2,30 г, 29,5 ммоль) и воду (14,8 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (50 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (100 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (200 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий трифтор(3-фтор-2-гидроксифенил)бората (Int-27).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,43 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,83 (ддд, J=11,8, 7,9, 1,7 Гц, 1H), 6,60 (тд, J=7,6, 4,3 Гц, 1H).

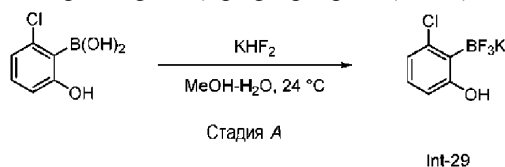
Получение калий (4,5-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-28).



(4,5-Дифтор-2-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,500 г, 2,88 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (3,59 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (0,898 г, 11,5 ммоль) и воду (3,59 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (25 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (40 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (~20 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий (4,5-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-28).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,52 (кв, J=9,7, 1,4 Гц, 1H), 6,92 (т, J=10,9 Гц, 1H), 6,51 (дд, J=12,8, 6,5 Гц, 1H).

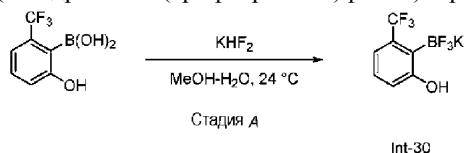
Получение калий (2-хлор-6-гидроксифенил)трифторбората (Int-29).



(2-хлор-6-гидроксифенил)бороновую кислоту (0,500 г, 2,90 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (3,63 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (0,906 г, 11,6 ммоль) и воду (3,63 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (50 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (100 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (200 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий (2-хлор-6-гидроксифенил)трифторбората (Int-29).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,45 (кв, J=16,7 Гц, 1H), 6,92 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,48 (д, J=8,0 Гц, 1H).

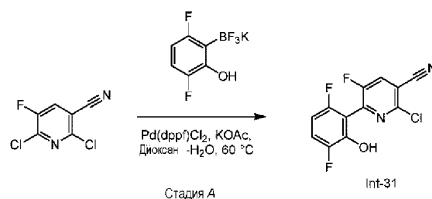
Получение калий трифтор(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)бората (Int-30).



(2-Гидрокси-6-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (0,500 г, 2,43 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли метанол (3,04 мл) для растворения исходного вещества. В отдельный флакон 40 мл добавляли бифторид калия (0,759 г, 9,71 ммоль) и воду (3,04 мл). Полученный раствор фтора струйно добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли ацетоном (25 мл). Разбавленную полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (40 мл). Разбавленную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетоном (3 мл) и затем раствор растирали с гексаном (~20 мл). Продукт собирали фильтрованием с получением калий трифтор(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)бората (Int-30).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,60 (кв, J=16,7 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,01 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,79 (д, J=8,0 Гц, 1H).

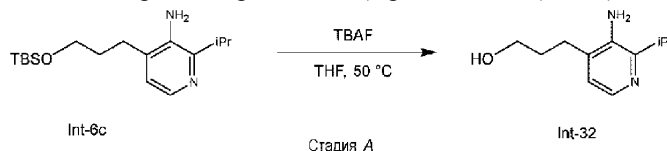
Получение 2-хлор-6-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-5-фторникотинитрила (Int-31).



2,6-Дихлор-5-фторникотинонитрил (0,382 г, 2,00 ммоль), калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-трифторборат (0,472 г, 2,00 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (0,146 г, 0,200 ммоль) и ацетат калия (0,393 г, 4,00 ммоль) объединяли в 50 мл круглодонной колбе. Колбу продували азотом 3 раза. Добавляли диоксан (15,3 мл) и воду (0,955 мл) (15:1). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием смеси этилацетат-гексан 10-20% с получением 2-хлор-6-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-5-фторникотинонитрила (Int-31).

¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 7,94 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (тд, J=9,5, 5,0 Гц, 1H), 6,75 (тд, J=9,2, 3,7 Гц, 1H).

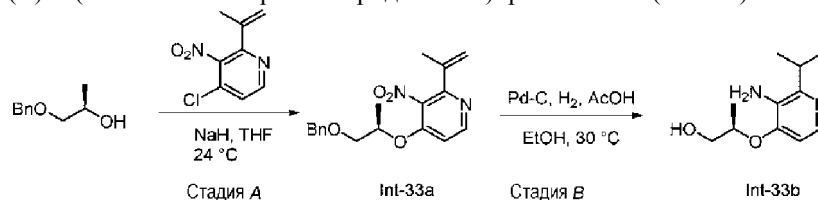
Получение 3-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ола (Int-32).



В колбу, содержащую 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10c, 2,00 г, 6,48 ммоль), добавляли THF (13 мл) и затем TBAF (19,5 мл, 19,5 ммоль, 1 М в THF). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали при пониженном давлении и затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, используя 0-30% этилацетата в гексанах, с получением 3-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ола (Int-32).

MS (ESI) m/z: 195 [M+H]⁺.

Получение (R)-3-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ола (Int-33b).



Стадия А. (R)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-33a).

(R)-1-(Бензилокси)пропан-2-ол (0,178 мл, 1,10 ммоль) растворяли в THF (2,98 мл) и охлаждали до 0°C. Затем медленно добавляли гидрид натрия (0,044 г, 1,1 ммоль, 60 мас.%, в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10a, 0,199 г, 1,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч до полного израсходования исходного вещества. Затем ее гасили насыщенным раствором хлорида аммония и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с получением (R)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-33a).

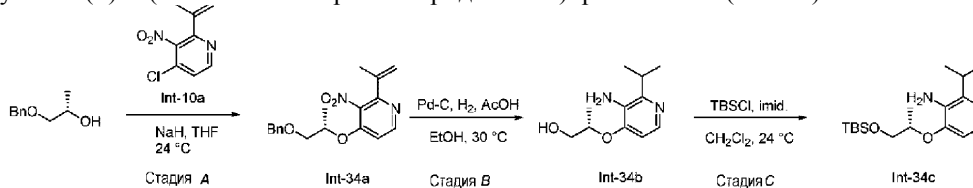
¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 8,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,29 (м, 5H), 6,98 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,36 (дкв, J=2,1, 1,3 Гц, 1H), 5,30-5,22 (м, 1H), 4,78 (пд, J=6,5, 3,9 Гц, 1H), 4,62-4,50 (м, 2H), 3,66 (дд, J=10,6, 6,8 Гц, 1H), 3,62 (дд, J=10,6, 3,9 Гц, 1H), 2,19 (т, J=1,2 Гц, 3H), 1,38 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия В. (R)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ол (Int-33b).

Смесь (R)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (4 г, 12 ммоль), AcOH (4 мл) и Pd/C (2 г) в EtOH (40 мл) перемешивали в течение ночи при 30°C под H₂. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (R)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ола (Int-33b).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 7,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,64-4,56 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 1,33 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,25 (дд, J=1,2, 6,6 Гц, 6H).

Получение (S)-3-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ола (Int-34c).



Стадия А. (S)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-34a).

К смеси (S)-1-(бензилокси)пропан-2-ола (4,20 г, 25,3 ммоль) в THF (40 мл) добавляли NaH (2,50 г, 63,3 ммоль, 60 мас.%) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем

добавляли 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10a, 5,00 г, 25,3 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Вышеупомянутый раствор выливали в раствор NH_4Cl . Раствор экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc = 50:1) с получением (S)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-34a).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,47 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 5H), 6,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 5,36-5,24 (м, 2H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,61-4,52 (м, 2H), 3,69-3,57 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,38 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Стадия В. (S)-2-((3-Амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ол (Int-34b).

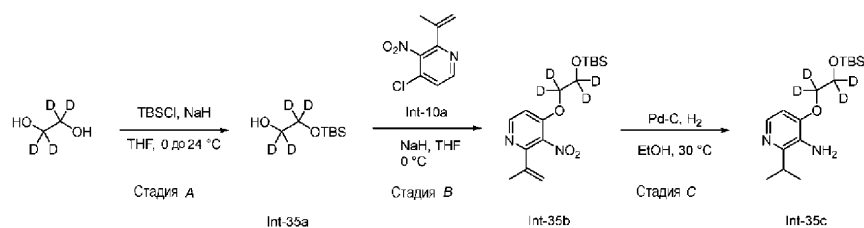
Смесь (S)-4-((1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (4,0 г, 12 ммоль), AcOH (4мл) и Pd/C (2,0 г, 10 мас.%) в EtOH (40 мл) перемешивали в течение ночи при 30°C под H_2 . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ола (Int-34b) без дополнительной очистки.

Стадия С. (S)-3-(3-Амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ол (Int-34c).

К смеси (S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ола (10,0 г, 47,6 ммоль) и имидзола (6,50 г, 95,2 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (10,7 г, 71,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой (20 мл) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH = 100:1) с получением (S)-3-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)пропан-1-ола (Int-34c).

MS (ESI) m/z : 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Получение 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2- d_4)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-35c).



Стадия А. 2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этан-1,1,2,2- d_4 -1-ол (Int-35a).

Этан- d_4 -1,2-диол (5,0 г, 76 ммоль) добавляли в 500 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (100 мл). В реакционный сосуд гидрид натрия (3,0 г, 76 ммоль 60% суспензия в минеральном масле) добавляли в реакционный сосуд шестью равными порциями в течение 15 мин при 24°C . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C . В 200 мл осторожной колбе трет-бутилхлордиметилсилан (11,4 г, 76,0 ммоль) растворяли в 30 мл THF в атмосфере азота. Полученную смесь добавляли по каплям в реакционный сосуд через канюлю. В сосуд, содержащий силилхлорид, добавляли THF (2×10 мл) и по каплям добавляли промывочные жидкости в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C . Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл). Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали эфиром (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя 0-30% этилацетат-гексаны с получением 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этан-1,1,2,2- d_4 -1-ола (Int-35a).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 0,93 (с,9H), 0,11 (с,6H).

Стадия В. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2- d_4)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-35b).

2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этан-1,1,2,2- d_4 -1-ол (4,82 г, 26,7 ммоль) добавляли в 500 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (50 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C . Гидрид натрия (1,12 г, 28,0 ммоль 60% суспензия в минеральном масле) добавляли пятью равными порциями в течение 15 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C . В остроконечной колбе на 100 мл, 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10a, 5,05 г, 25,4 ммоль) растворяли в THF (25 мл) в атмосфере азота. Полученный раствор по каплям переносили в реакционную смесь через канюлю при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C . Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя от 0 до 40% этилацетат-гексаны с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2- d_4)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-35b).

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ : 8,49 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 5,45-5,26 (м, 1H),

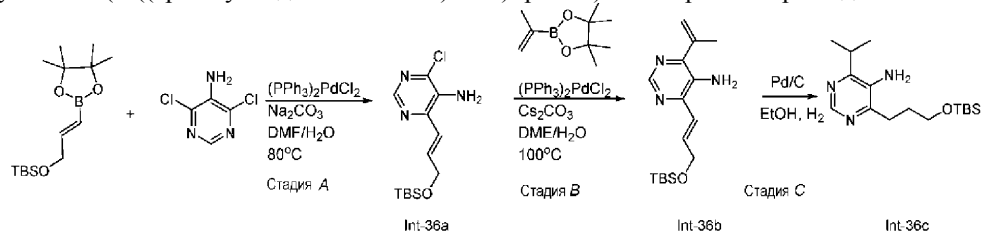
5,21-4,97 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Стадия С. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-35с).

4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (4,82 г, 14,1 ммоль) растворяли в EtOH (70 мл), дегазировали в атмосфере азота, добавляли Pd-C (10 вес.%, 0,300 г, 2,81 ммоль), дегазировали в атмосфере азота и перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. Полученную смесь тщательно продували азотом. Продуктовую реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (20 мл) и разбавленную полученную смесь фильтровали фильтровали через шприцевой фильтр для дополнительного удаления остатка катализатора/активированного угля. Фильтрат концентрировали досуха с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-35с).

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ: 7,84 (д, J=5,5 Гц, 1H), 6,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,11 (п, J=6,7 Гц, 1H), 1,23 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,92 (с, 9H), 0,11 (с, 6H).

Получение 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-36с).



Стадия А. 4-[(1E)-3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-хлорпиримидин-5-амин (Int-36а).

В 5000-мл трехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертную атмосферу азота, помещали DME (2000 мл), H₂O (400 мл), Na₂CO₃ (248 г, 2343 ммоль, 3,00 экв.), трет-бутилдиметил[[2(E)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)проп-2-ен-1-ил]окси]силан (233 г, 781 ммоль, 1,00 экв.), 4,6-дихлорпиримидин-5-амин (128 г, 781 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (47 г, 67 ммоль, 0,10 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 80°C на масляной бане. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали 2×500 мл этилацетата и органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1) с получением 4-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-хлорпиримидин-5-амин (Int-36а).

MS (ESI) m/z: 300 [M+H]⁺.

Стадия В. 4-[(1E)-3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (Int-36b).

В 5000-мл трехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертную атмосферу азота, помещали DME (2000 мл), H₂O (400 мл), Cs₂CO₃ (531 г, 1630 ммоль, 3 экв.), 4-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-хлорпиримидин-5-амин (163 г, 543 ммоль, 1,00 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (91 г, 544 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38 г, 54 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 100°C на масляной бане. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали 2×500 мл этилацетата. Органические слои объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием этилацетата/петролейного эфира (1:1) с получением 4-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (Int-36b).

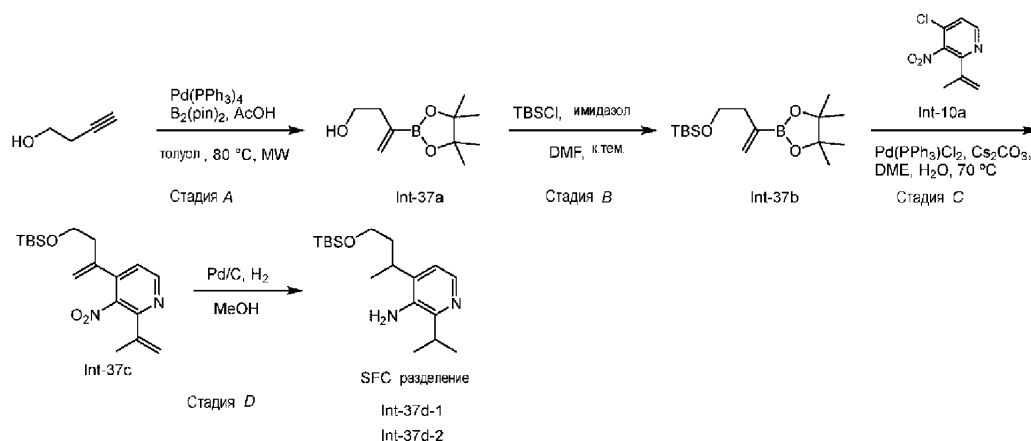
MS (ESI) m/z: 306 [M+H]⁺.

Стадия С. 4-[3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]пропил]-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-36с).

В 3000-мл трехгорлую круглодонную колбу, продуваемую и поддерживаемую инертную атмосферу азота, помещали этанол (1500 мл), 4-[(1E)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ен-1-ил]-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (107 г, 350 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (3,73 г, 35,0 ммоль, 0,1 экв.). H₂ (газ) вводили в смесь. Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 25°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (EtOAc:петролейный эфир = 1:1) с получением 4-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропил]-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-36с).

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,28 (с, 1H), 5,00 (с, 2H), 3,66 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,29-3,12 (м, 1H), 2,63 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,93-1,77 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,86 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Получение 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-37d-1 и Int-37d-2).



Стадия А. 3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ол (Int-37a).

В сосуд для микроволновой обработки с магнитной мешалкой загружали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,01 г, 3,47 ммоль) и 4,4,4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (26,4 г, 104 ммоль). Сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. Добавляли толуол (24 мл), затем бут-3-ин-1-ол (6,08 г, 87 ммоль) и уксусную кислоту (4,4 мл). Реакционную смесь предварительно перемешивали в течение 5 мин, затем нагревали до 80 °С в течение 30 мин в микроволновой печи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:EtOAc = 50:1-20:1) с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ола (Int-37a). Реакцию проводили четырьмя партиями (по 1,52 г каждая).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 5,89 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,67 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,42 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,26 (с, 12H).

Стадия В. трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан (Int-37b).

К перемешиваемому раствору 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ола (15 г, 76 ммоль) в DCM (260 мл) добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (17,1 г, 114 ммоль) и имидазол (10,3 г, 151 ммоль) и смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (250 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (180 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 60:1-30:1) с получением трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силана (Int-37b).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 5,78 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,61 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,33 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,21 (с, 12H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия С. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-37c).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-10a, 4,00 г, 20,1 ммоль) в DME (175 мл) и воде (25 мл) добавляли карбонат цезия (13,1 г, 40,3 ммоль), трет-бутилдиметил((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силан (9,44 г, 30,2 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,707 г, 1,01 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 ч под N_2 (баллон). Смесь охлаждали, разбавляли водой (200 мл), экстрагировали EtOAc (2 \times 300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (EtOAc/ петролейный эфир, 1:10-1:5) с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-37c).

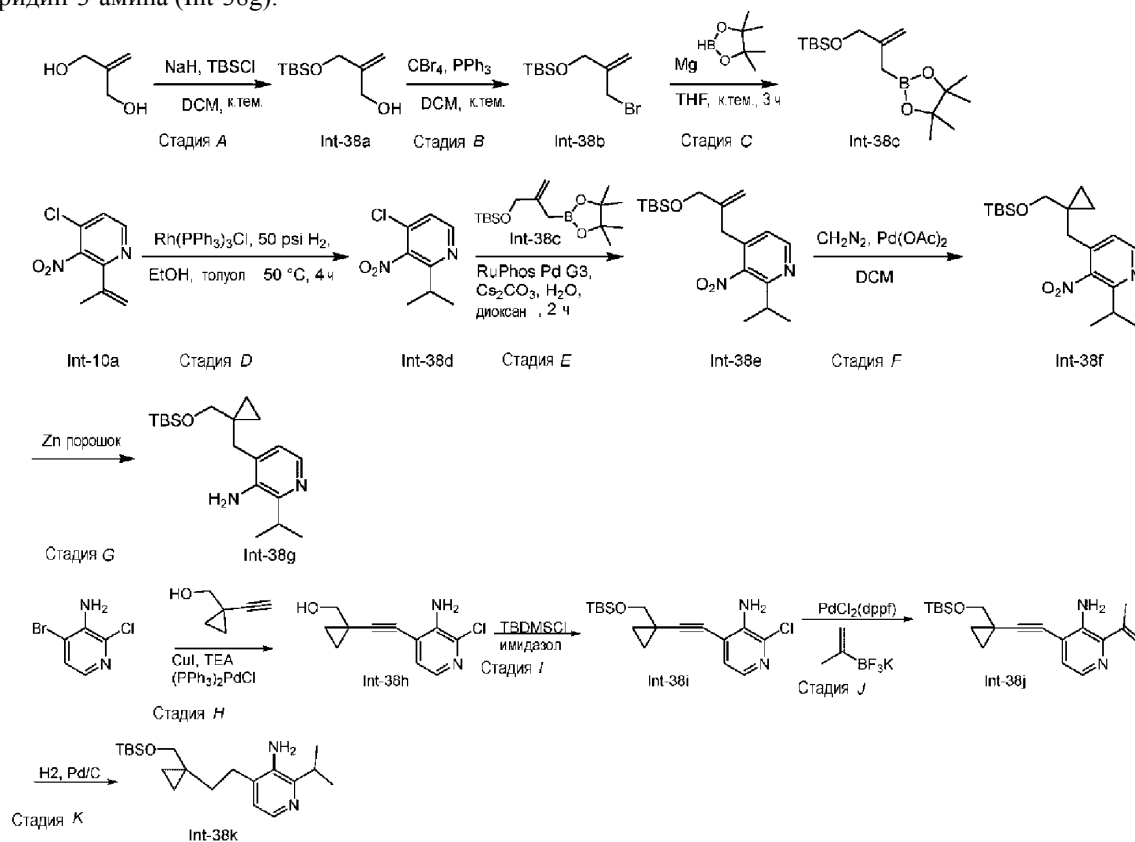
MS (ESI) m/z : 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,58 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,31 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 5,15 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,69 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,57 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия D. 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-37d-1 и Int-37d-2).

К перемешиваемому раствору 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-2-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (4,00 г, 11,5 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd-C (1,22 г, 1,15 ммоль) (10 мас.%) в атмосфере азота и смесь дегазировали и продували водородом три раза. Полученную смесь перемешивали при 20 °С в течение 4 ч в атмосфере водорода из баллона (давление: 1,054 кг/см² (15 psi)). Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин. Рацемиче-

ское вещество разделяли препаративной SFC, колонка M, условия: 0,1% NH₃H₂O IPA, с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-37d-1) как пик 1, MS (ESI) m/z: 323 [M+H]⁺, и 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-37d-2) как пик 2 MS (ESI) m/z: 323 [M+H]⁺.

Получение 4-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-38g).



Стадия А. 2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)проп-2-ен-1-ол (Int-38a).

NaH (60%) (8,85 г, 221 ммоль) добавляли к раствору 2-метилпропан-1,3-диола (15,0 г, 170 ммоль) в THF (800 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч трет-бутилхлордиметилсилан (26,9 г, 179 ммоль) добавляли к смеси при 0°C с получением смеси белого цвета. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение еще 2 ч. Затем реакционную смесь медленно выливали в 200 мл воды со льдом. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (2×300 мл), и органические слои объединяли. Органические слои промывали насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде масла. Масло очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-3% EtOAc/петролейный эфир) с получением 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)проп-2-ен-1-ола (Int-38a).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 5,09 (дд, J=0,8, 9,0 Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,17 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Стадия В. ((2-(Бромметил)аллил)окси)(трет-бутил)диметилсилан (Int-38b).

К перемешиваемому раствору 2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)проп-2-ен-1-ола (33,0 г, 163 ммоль) в CH₂Cl₂ (500 мл) при 0°C добавляли трифенилфосфин (51,3 г, 196 ммоль), затем пербромметан (64,9 г, 196 ммоль). Раствор перемешивали при 15°C в течение 17 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, с градиентом от 0:100 до 5:95) с получением ((2-(бромметил)аллил)окси)(трет-бутил)диметилсилана (Int-38b).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 5,27-5,21 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 4,01 (с, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия С. трет-Бутилдиметил((2-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)аллил)окси)-силан (Int-38c).

В двухгорлую круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и холодильником, загружали магний (3,30 г, 136 ммоль) и снабжали резиновой пробкой. Колбу продували аргоном и загружали сухим THF (500 мл), затем 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (14,5 г, 113 ммоль). К реакционной смеси по каплям добавляли ((2-(бромметил)аллил)окси)(трет-бутил)диметилсилан (30,0 г, 113 ммоль) при постоянном перемешивании при 25°C. После 90 мин перемешивания при 25°C, реакционную смесь затем разбавляли гексаном (200 мл) и гасили насыщенной NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc

(3×50 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутилдиметил((2-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)аллил)окси)силана (Int-38c).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 5,00 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,81 (д, J=1,7 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 1,67 (с, 2H), 1,24 (с, 12H), 0,91 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия D. 4-Хлор-2-изопропил-3-нитропиридин (Int-38d).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-10a, 6,00 г, 30,2 ммоль) в этаноле (100 мл) и толуоле (20 мл) добавляли трис-(трифенилфосфин)родия(I) хлорид (2,80 г, 3,02 ммоль) в атмосфере азота и смесь дегазировали и продували водородом три раза. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч под водородом (давление: 3,515 кг/см² (50 psi)). Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (с элюированием с градинтом 0-8% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-хлор-2-изопропил-3-нитропиридина (Int-38d).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Стадия E. 4-(2-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)аллил)-2-изопропил-3-нитропиридин (Int-38e).

К перемешиваемому раствору 4-хлор-2-изопропил-3-нитропиридина (4,90 г, 24,4 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли трет-бутилдиметил((2-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)аллил)окси)силан (22,9 г, 73,3 ммоль), Cs₂CO₃ (16,3 мл, 48,8 ммоль) (водн. 3 M) и RuPhos Pd G3 (1,90 г, 2,44 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент 0-2% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-(2-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)аллил)-2-изопропил-3-нитропиридина (Int-38e).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,59 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,83 (д, J=1,2 Гц, 1H), 4,08-3,99 (м, 2H), 3,40-3,31 (м, 2H), 3,11-2,99 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,88 (с, 9H), 0,05-0,02 (м, 6H).

Стадия F. 4-((1-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропил-3-нитропиридин (Int-38f).

К перемешиваемому раствору 4-(2-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)аллил)-2-изопропил-3-нитропиридина (6,00 г, 17,1 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,192 г, 0,856 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли по каплям диазометан (1,03 л, 514 ммоль) (~0,5 M Et₂O раствор) при от -20 до -10°C в течение 3 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент 0-10% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-((1-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропил-3-нитропиридина (Int-38f).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,39-3,29 (м, 2H), 3,02 (тд, J=6,7, 13,4 Гц, 1H), 2,77-2,67 (м, 2H), 1,30 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,86 (с, 9H), 0,55-0,49 (м, 2H), 0,48-0,43 (м, 2H), 0,00 - -0,05 (м, 6H).

Стадия G. 4-((1-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-38g).

К перемешиваемому раствору 4-((1-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропил-3-нитропиридина (2,60 г, 7,13 ммоль) в THF (30 мл) добавляли цинковый порошок (3,73 г, 57,1 ммоль) и хлорид аммония (6,10 мл, насыщенный водный раствор) в воде (5 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (элюент 0-20% EtOAc/петролейный эфир) с получением 4-((1-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-38g).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (д, J=4,9 Гц, 1H), 6,75 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,23-4,08 (с, 2H), 3,37 (с, 2H), 3,06 (спт, J=6,7 Гц, 1H), 2,71 (с, 2H), 0,97 (с, 9H), 0,91-0,82 (м, 6H), 0,38 (уш.д, J=3,4 Гц, 4H), 0,03 (с, 6H).

Стадия H. (1-((3-Амино-2-хлорпиридин-4-ил)этинил)циклопропил)метанол (Int-38h).

В колбу, содержащую 4-бром-2-хлорпиридин-3-амин (0,45 г, 2,2 ммоль), в ТЕА (5,4 мл, 39 ммоль) добавляли (1-этинилциклопропил)метанол (0,25 г, 2,6 ммоль), йодид меди(I) (21 мг, 0,11 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (29 мг, 0,043 ммоль). Колбу продували азотом и затем нагревали до 75°C в течение 3 ч. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем добавляли еще (1-этинилциклопропил)метанол (98 мг, 1,02 ммоль). Затем смесь нагревали до 75°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и насыщенный солевой раствор. Органический слой отде-

ляли, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (гексаны и смесь этилацетата:этанола 3:1) с получением (1-((3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)этинил)циклопропил)-метанола (Int-38h).

MS (ESI) m/z: 223 [M+H]⁺.

Стадия I. 4-((1-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-38i).

Колбу, содержащую (1-((3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)этинил)циклопропил)метанол (Int-38h, 0,38 г, 1,7 ммоль) в DCM (5,0 мл) и DMF (0,50 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (0,34 г, 2,2 ммоль) и имидазол (0,35 г, 5,2 ммоль), смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 3 ч. Через 3 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат и насыщенный солевой раствор. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент этилацетата в гексанах) с получением 4-((1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-38i).

MS (ESI) m/z: 337 [M+H]⁺.

Стадия J. 4-((1-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амин (Int-38j).

Во флакон, содержащий 4-((1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-38i, 0,32 г, 0,96 ммоль), калий изопропилтрифторборат (0,17 г, 1,1 ммоль), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (78 мг, 0,096 ммоль) и карбонат калия (0,26 г, 1,9 ммоль), добавляли диоксан (1,0 мл) и воду (0,15 мл). Флакон продували азотом и затем нагревали до 90°C в течение 3 ч. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны и смесь 3:1 этилацетат: этанол) с получением 4-((1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амин (Int-38j).

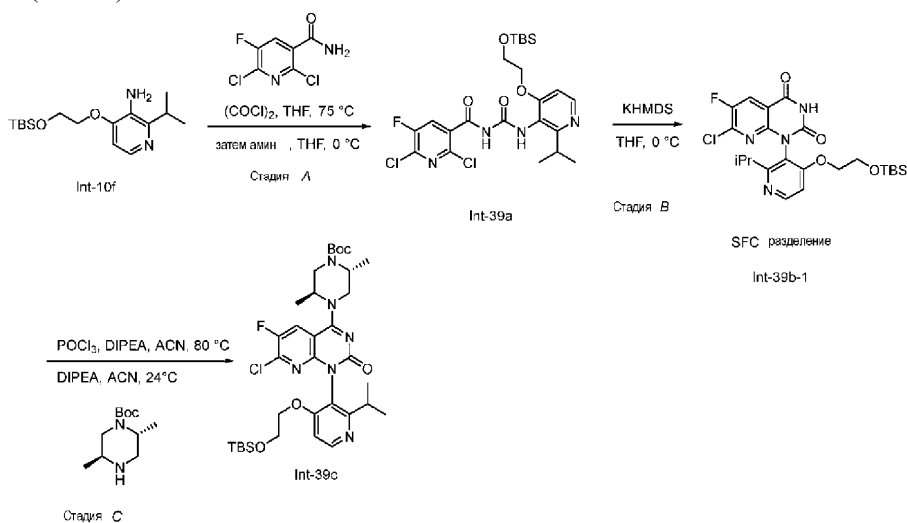
MS (ESI) m/z: 343 [M+H]⁺.

Стадия K. 4-(2-(1-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-38k).

Колбу, содержащую 4-((1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этинил)-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-амин (Int-38j, 0,32 г, 0,94 ммоль) в метаноле (10 мл), продували азотом. Добавляли палладий на угле (10% загрузка катализатора, 32 мг, 0,030 ммоль). Затем колбу вакуумировали и продували водородом. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны и смесь 3:1 этилацетат:этанол) с получением 4-(2-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)этил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-38k).

MS (ESI) m/z: 349 [M+H]⁺.

Получение трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-39c).



Стадия A. N-(((4-(2-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-39a).

2,6-Дихлор-5-фторникотинамид (500 мг, 2,39 ммоль) добавляли в 8 мл флакон. Реакционный сосуд

вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (2,4 мл) для растворения исходного вещества. В реакционный сосуд по каплям добавляли 2 М раствор оксалилдихлорида (1,44 мл, 2,87 ммоль) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Промежуточному раствору давали остыть до комнатной температуры. Охлажденный промежуточный раствор концентрировали до половины его объема. В реакционный сосуд добавляли THF (200 мкл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. В отдельном флаконе на 4 мл 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10f, 743 мг, 2,39 ммоль) растворяли в THF (200 мкл). Раствор амина добавляли по каплям в реакционный сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили 2 мл смеси 1:1 насыщенного водного раствора хлорида натрия и водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали три раза этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя от 5% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан до 50% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан с получением N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-39a).

MS (ESI) m/z: 545 [M+H]⁺.

Стадия В. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-39b-1).

N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (830 мг, 1,52 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (3,0 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C. Калий бис-(триметилсилил)амид (3,04 мл, 3,04 ммоль, 1 М в THF) добавляли по каплям в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (2 мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя гексаны до 66% (этилацетат-этанол = 3:1 об./об.)-гексаны. Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка C, условия: MeOH с 0,05% диэтиламина, с получением пика 1 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-39b-1).

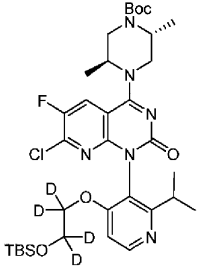
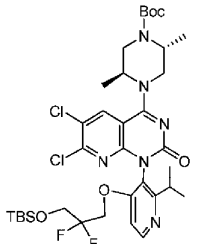
MS (ESI) m/z: 509 [M+H]⁺.

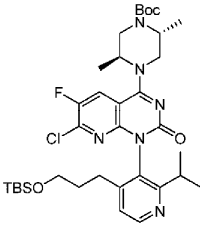
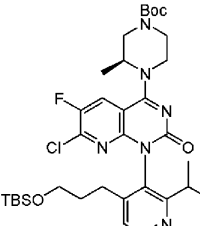
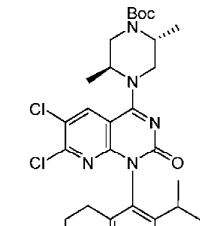
Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-39c-1).

1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-39b-1, 630 мг, 1,24 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом три раза. В реакционный сосуд добавляли ацетонитрил (2,5 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (330 мкл, 1,86 ммоль) и фосфорил трихлорид (150 мкл, 1,601 ммоль) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (1,3 мл) в 20 мл флаконе. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (341 мкл, 1,91 ммоль) и трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (205 мг, 0,956 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Смесь трижды промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, элюируя гексаны до 66% (этилацетат-этанол = 3:1 об./об.)-гексаны с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-39c-1).

MS (ESI) m/z: 706 [M+H]⁺.

Промежуточные соединения от Int-40-1 до Int-48 получали аналогично промежуточному соединению Int-39c-1 с использованием соответствующих исходных веществ.

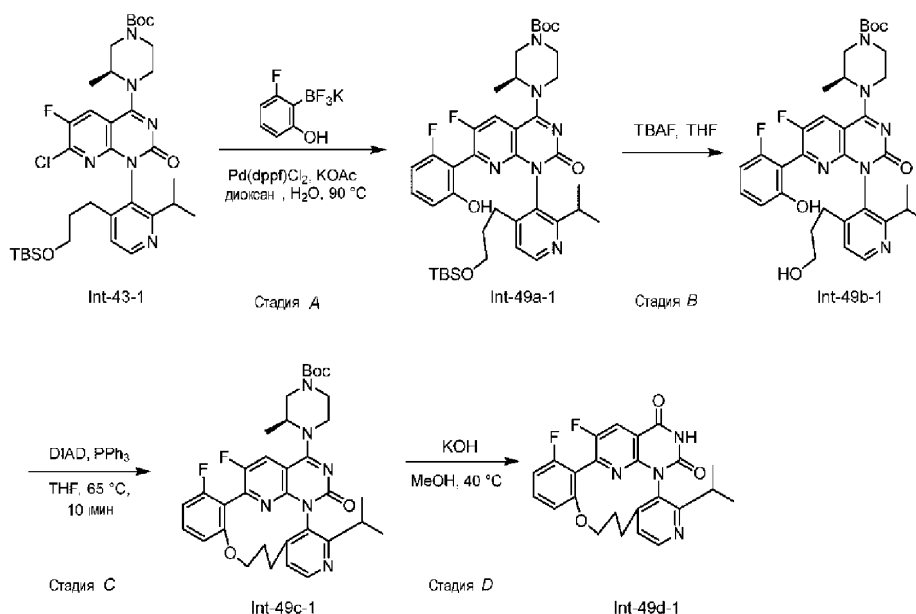
Промежуточное соединение No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено	SFC Условия и выделенная пиковая фракция
Int-40-1		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(2-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2- <i>d</i> ₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	709	Колонка I MeOH с 0,1% NH ₄ OH 80% CO ₂ Пик 1
Int-41-1		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторпропокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	771	Колонка I MeOH с 0,1% NH ₄ OH 90% CO ₂ Пик 1

Int-42-1		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	703	Колонка N MeOH с 0,1% NH ₄ OH 70% CO ₂ Пик 1
Int-43-1		<i>tert</i> -бутил (<i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат	689	Колонка N MeOH с 0,1% NH ₄ OH 70% CO ₂ Пик 1
Int-44		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-изопропилпиримидин-5-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	722	Это промежуточное соединение не разделено.

Int-45		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(2-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	689	Это промежуточное соединение не разделено.
Int-46		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(4-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	718	Атропизомеры не разделены.*
Int-47		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(4-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	718	Атропизомеры не разделены.*
Int-48		<i>tert</i> -бутил (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(1-((1-((<i>tert</i> -бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)метил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат	730	Это промежуточное соединение не разделено.

*Int-46 и Int-47 образовались в результате разделения исходного замещенного аминопиридина и переноса разделенных энантиомеров на стадии А-С.

Получение 17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-2*H*,10*H*-1,18-этенопиридо[4,3-*e*]пиримидо[1,6-*g*][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-2,4(3*H*)-дион (Int-49d).



Стадия А. (3S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-49a-1).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-43-1, 10,5 г, 15,2 ммоль), ацетата калия (7,47 г, 76,0 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (0,62 г, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (20 мл) добавляли 3-фтор-2-(трифтор-14-боранеил)фенол, калиевую соль (4,98 г, 22,8 ммоль) в 1,4-диоксане (0,2 мл) в воде (0,1 мл) при 90°C в атмосфере N₂ и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-50% EtOAc/петролейный эфир с получением (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-49a-1).

MS (ESI) m/z: 765 [M+H]⁺.

Стадия В. (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-49b-1).

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-49a-1, 8,90 г, 11,6 ммоль) в THF (100 мл) добавляли TBAF (34,9 мл, 34,9 ммоль) (1 М в THF) и смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием элюента 0-8% MeOH/DCM с получением (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-49b-1).

MS (ESI) m/z: 651 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-49c-1.

К перемешиваемому раствору (3S)-трет-бутил 4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-49b-1, 7,10 г, 10,9 ммоль) в THF (350 мл) добавляли трифенилфосфин (7,15 г, 27,3 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N₂, и затем добавляли DIAD (4,24 мл, 21,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-10% CH₂Cl₂/MeOH, с получением Int-49c-1.

MS (ESI) m/z: 633 [M+H]⁺.

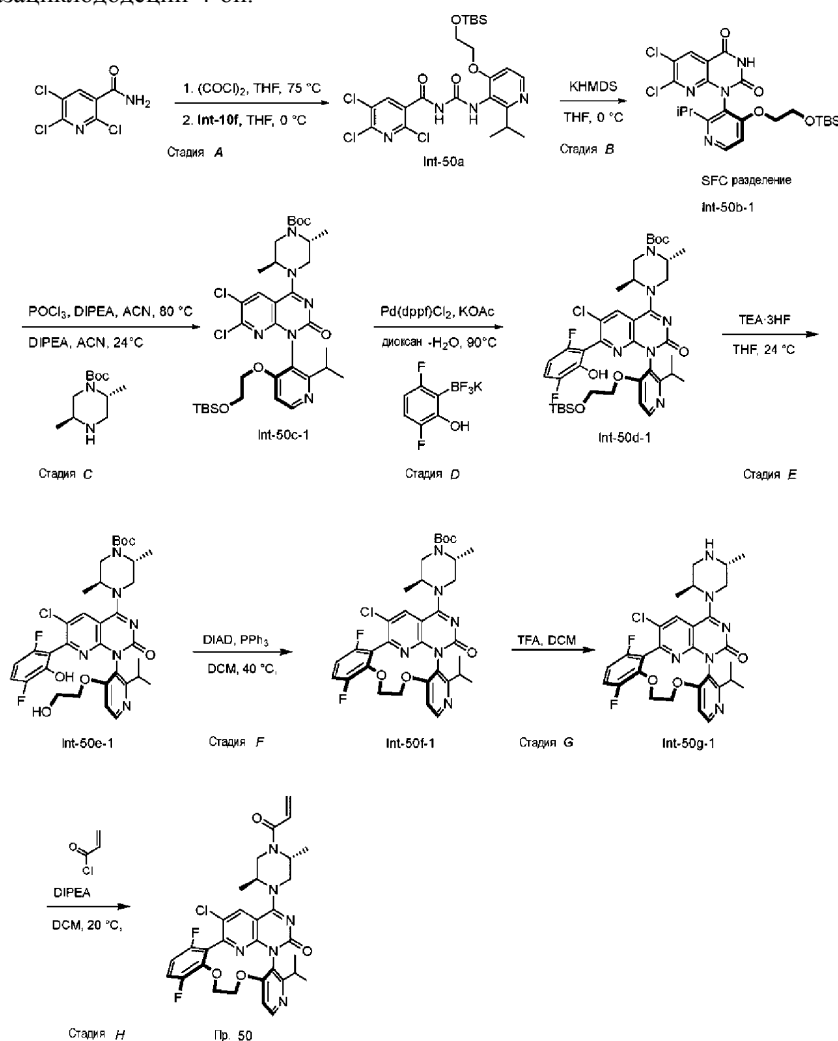
Стадия D. 17,20-Дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-2H,10H-1,18-этенотиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,7,9]бензоксадиациклододецин-2,4(3H)-дион (Int-49d-1).

Int-49c-1 (3,50 г, 5,53 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл). Затем KOH (0,93 г, 16,6 ммоль) добавляли

к смеси и нагревали до 40°C. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили 100 мл насыщенного хлорида аммония, разбавляли 150 мл EtOAc, объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-60% EtOAc/петролейный эфир, с получением 17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-2H,10H-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,7,9]бензоксадиациклододецин-2,4(3R)-диона (Int-49d-1).

MS (ESI) m/z: 451 [M+H]⁺.

Пример 50. (5aS_a,17aR_a)-20-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]-бензодиоксадиациклододецин-4-он.



Стадия А. N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-50a).

2,5,6-Трихлорникотинамид (1,09 г, 4,83 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (4,83 мл) для растворения исходного вещества. В реакционный сосуд по каплям добавляли 2 М раствор оксалилдихлорида (2,90 мл, 5,80 ммоль) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Промежуточному раствору давали остыть до комнатной температуры. Охлажденный промежуточный раствор концентрировали досуха. Полученный остаток сушили под вакуумом в течение 1 ч. Реакционный сосуд заполняли азотом из баллона, и в реакционный сосуд добавляли THF (10 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C. В отдельной 25-мл колбе 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-10f, 1,50 г, 4,83 ммоль) растворяли в THF (9,3 мл). Раствор амина добавляли по каплям в реакционный сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь осторожно гасили добавлением буфера pH 7 (10 мл). Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент 5% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан до

50% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан, линейный градиент, с получением N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-50a). MS (ESI) m/z: 563 [M+H]⁺.

Стадия В. 5aS_a-1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-50b-1).

N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-50a, 2,00 г, 3,56 ммоль) добавляли в 100 мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (7,1 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд по каплям добавляли 1 М раствор бис-(триметилсилил)амида калия (7,12 мл, 7,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (25 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент сначала гексаны до 66% (этилацетат-этанол = 3:1 об./об.)-гексаны, линейный градиент, с получением 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона. Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка K, условия: MeOH с 0,1% NH₄OH, с получением пика 1 5aS_a-1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-50b-1), в виде отдельного атропоизомера.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,62 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 6,87 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,06-4,09 (м, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 1H), 1,23 (д, J=5,2 Гц, 3H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,76 (с, 9H), 0,07 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-50c-1).

5aS_a-1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-50b-1, 800 мг, 1,52 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли ацетонитрил (3,0 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (407 мкл, 2,28 ммоль) и фосфорил трихлорид (184 мкл, 1,97 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Охлажденную полученную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в ацетонитриле (3,04 мл) в 20 мл флакон. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (812 мкл, 4,56 ммоль) и трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (489 мг, 2,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент сначала гексаны до 66% (этилацетат-этанол=3:1 об./об.)-гексаны, линейный градиент, с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50c-1).

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,48 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (с, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,00-4,04 (м, 3H), 3,95 (с, 1H), 3,64-3,67 (м, 3H), 2,63-2,69 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,13 (д, J=4,4 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,68 (с, 9H), 0,17 (с, 6H).

Стадия D. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-50d-1).

К перемешиваемому раствору трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50c-1, 12,0 г, 16,6 ммоль) в диоксане (200 мл) и воде (20 мл) добавляли ацетат калия (6,53 г, 66,5 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (1,35 г, 1,66 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали при 90°C в течение 5 мин в атмосфере N₂. Затем калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторборат (Int-23c, 6,50 г, 27,5 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (20 мл) добавляли к вышеуказанной смеси и смесь перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-100% EtOAc/петролейный эфир, с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-

этоксид-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50d-1).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,44-8,32 (м, 2H), 7,10 (дт, J=5,3, 9,7 Гц, 1H), 6,99 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,55 (дт, J=3,4, 8,8 Гц, 1H), 4,92-4,86 (м, 1H), 4,59-4,38 (м, 2H), 4,09-4,04 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,91-3,79 (м, 2H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,59-3,39 (м, 1H), 2,93 (тд, J=6,5, 13,3 Гц, 1H), 1,57-1,49 (м, 12H), 1,36 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-1,20 (м, 3H), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,78 (с, 9H), -0,11 (д, J=5,6 Гц, 6H).

Стадия Е. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-50e-1).

К перемешиваемому раствору (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-этоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50d-1, 17,0 г, 20,9 ммоль) в DCM (200 мл) добавляли триэтиламин тригидрофторид (10,2 мл, 62,5 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли 300 мл DCM, гасили водным раствором гидрокарбоната натрия (насыщенный, 200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50e-1).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,45-8,33 (м, 2H), 7,06 (дт, J=5,4, 9,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,58-6,39 (м, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,55-4,31 (м, 2H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,98 (тд, J=4,9, 10,1 Гц, 1H), 3,94-3,79 (м, 2H), 3,66-3,46 (м, 3H), 2,98-2,84 (м, 1H), 1,51 (с, 12H), 1,31 (уш. д, J=6,4 Гц, 3H), 1,23-1,18 (м, 3H), 1,07 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия F. Int-50f-1.

К перемешиваемому раствору (2R,5S)-трет-бутил 4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-50e-1, 14,0 г, 20,0 ммоль) и трифенилфосфина (10,5 г, 39,9 ммоль) в DCM (750 мл) добавляли по каплям DIAD (8,07 г, 39,9 ммоль) при 40°C. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюент 0-0,5% MeOH/DCM, с получением Int-50f-1.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,41 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,30 (ддд, J=5,1, 9,4, 11,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,95 (дт, J=3,5, 8,8 Гц, 1H), 4,83-4,60 (м, 4H), 4,59-4,45 (м, 1H), 4,39-4,28 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,87 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,51-3,33 (м, 1H), 3,10 (тд, J=6,9, 13,5 Гц, 1H), 1,60 (уш. д, J=5,9 Гц, 3H), 1,52 (уш. д, J=5,5 Гц, 9H), 1,40 (уш. д, J=6,3 Гц, 3H), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия G. Int-50g-1.

К раствору Int-50f-1 (11,0 г, 16,1 ммоль) в CH₂Cl₂ (100 мл) добавляли TFA (50 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Int-50g-1.

MS (ESI) m/z: 583 [M+H]⁺.

Стадия H. (5aS_a,17aR_a)-20-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]-бензодиазациклододецин-4-он (пример 50).

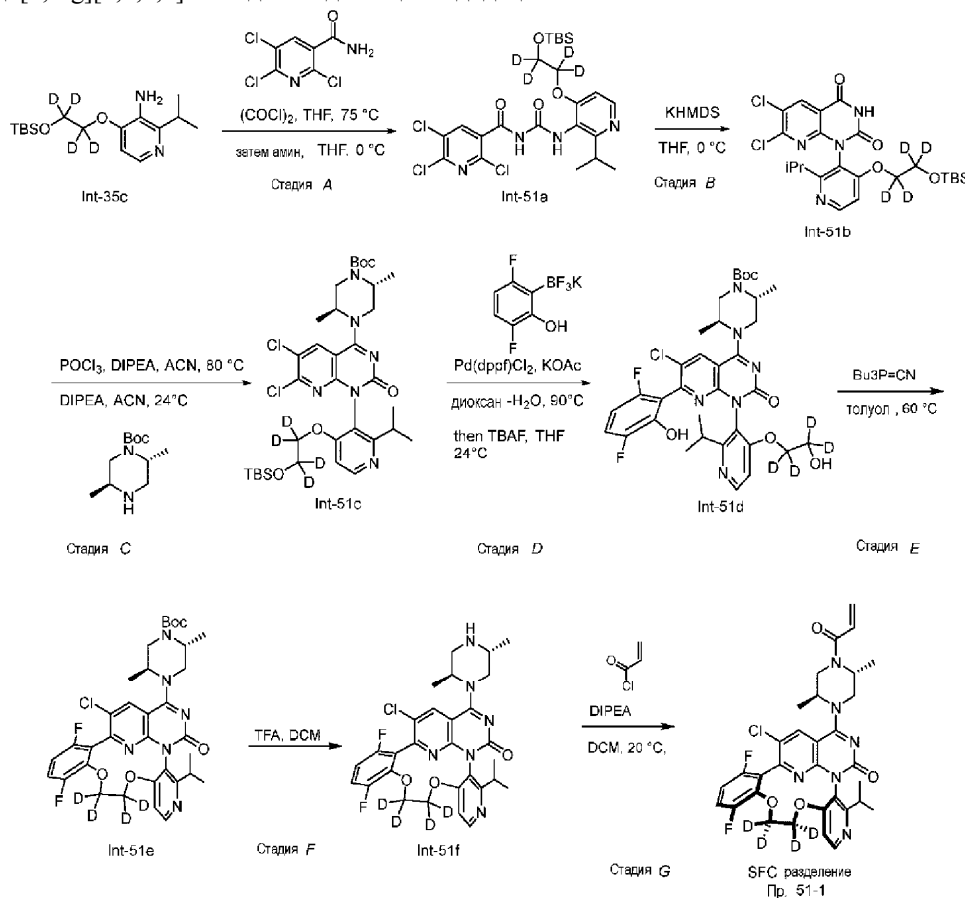
К перемешиваемому раствору (Int-50g-1, 16,4 г, 20,5 ммоль) и DIEA (35,9 мл, 205 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) добавляли по каплям акрилоилхлорид (2,42 г, 26,7 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали водой (50 мл) и водный слой экстрагировали DCM (100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента 0-10% MeOH/DCM, с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC Triart C18 250×50 мм, 7 мкм; вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-MeOH, начало В 25, конец В 60; время градиентного элюирования (мин): 20; 100% В время удерживания (мин): 3; скорость потока (мл/мин) 110. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной SFC, колонка E, условия: 0,1% NH₃ H₂O MeOH, начало В 25%, конец В 25%; Скорость потока (мл/мин): 200; инъекции: 210"), с получением (5aS_a,17aR_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-она (пример 50) в виде отдельного атропоизомера.

MS (ESI) m/z: 637 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=17,9 Гц, 1H), 7,30 (ддд, J=5,1, 9,4, 10,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,95 (дт, J=3,4, 8,8 Гц, 1H), 6,92-6,74 (м, 1H), 6,34-6,25 (м, 1H), 5,86-

5,79 (м, 1H), 5,06-4,88 (м, 1H), 4,83 (уш. д, J=10,8 Гц, 1H), 4,78-4,27 (м, 5H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,95-3,72 (м, 1H), 3,66 (уш. д, J=14,0 Гц, 1H), 3,10 (квд J=6,8, 10,5 Гц, 1H), 1,59 (уш. дд, J=7,0, 9,2 Гц, 3H), 1,47 (дд, J=6,7, 19,2 Гц, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,05 (дд, J=3,4, 6,8 Гц, 3H).

Пример 51-1. (5aS_a,17aR_a)-20-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(²H)гидро](11,12-²H₂)-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он.



Стадия А. N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-51a).

2,5,6-Трихлорникотинамид (1,72 г, 7,63 ммоль) добавляли в 100 мл круглодонную колбу, оборудованную конденсатором с обратным холодильником. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (7,6 мл) для растворения исходного вещества. В реакционный сосуд по каплям добавляли 2 М раствор оксалилдихлорида (4,58 мл, 9,16 ммоль) и полученную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Промежуточному раствору давали остыть до комнатной температуры. Охлажденный промежуточный раствор концентрировали до половины его объема. В реакционный сосуд добавляли THF (3,8 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. В отдельном флаконе 20 мл флакон, 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-35c, 2,40 г, 7,63 ммоль) растворяли в THF (3,8 мл). Раствор амина добавляли по каплям в реакционный сосуд и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры. Подогретую полученную смесь гасили 20 мл раствора pH 7. Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент от 5% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан до 50% (этилацетат:этанол, 3:1, об./об.)-дихлорметан, линейный градиент, с получением N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (Int-51a).

MS (ESI) m/z: 567 [M+H]⁺.

Стадия В. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-51b).

N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-Трихлорникотинамид (3,35 г, 5,92 ммоль) добавляли в 100 мл колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли THF (11,8 мл). Полу-

ченную смесь охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд по каплям добавляли 1 М раствор THF калий бис-(триметилсилил)амида (11,8 мл, 11,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (25 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексаны до 66% (этилацетат-этанол=3:1 об./об.)-гексаны, линейный градиент, с получением 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]-пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-51b).

MS (ESI) m/z: 529 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-51c).

1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (2,95 г, 5,57 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли ацетонитрил (11,1 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,49 мл, 8,36 ммоль) и фосфорил трихлорид (0,67 мл, 7,2 ммоль) и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до 0°C. N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,98 мл, 16,7 ммоль) и трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,79 г, 8,36 ммоль) добавляли в реакционную смесь и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем 80-г, используя для элюирования градиент от DCM до 50% этилацетат:этанол = 3:1 - DCM, линейный градиент, с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-51c).

MS (ESI) m/z: 725 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-51d).

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (1,00 г, 1,38 ммоль), калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторборат (Int-23c, 0,421 г, 1,79 ммоль), ацетат калия (0,540 г, 5,51 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (0,113 г, 0,138 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (5,9 мл)/воду (0,98 мл), дегазировали три раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 24°C, гасили 10 мл 1:1 вода/насыщенный бикарбонат натрия, экстрагировали 2×25 мл EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором и концентрировали в вакууме. Нечистый остаток помещали в 10 мл THF, добавляли 1 М раствор TBAF в THF (3,44 мл, 3,44 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при 24°C. Реакцию гасили насыщенной NH₄Cl, экстрагировали один раз EtOAc, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-51d).

MS (ESI) m/z: 705 [M+H]⁺.

Стадия E. Int-51e.

трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси-1,1,2,2-d₄)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (802 мг, 1,14 ммоль) добавляли в 100 мл колбу, оборудованную конденсатором с обратным холодильником. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли толуол (45,5 мл) и цианометилентрибутилфосфоран (1,0 М в толуоле, 2,3 мл, 2,3 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч. Полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент гексаны до 100% этилацетат:этанол 3:1, линейный градиент с получением Int-51e.

MS (ESI) m/z: 687 [M+H]⁺.

Стадия F. Int-51f.

Int-51e (2,21 г, 0,322 ммоль) растворяли в DCM (3,2 мл) в атмосфере азота. В реакционный сосуд добавляли трифторуксусную кислоту (1,23 мл, 16,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч и полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток, содержащий Int-51f, использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

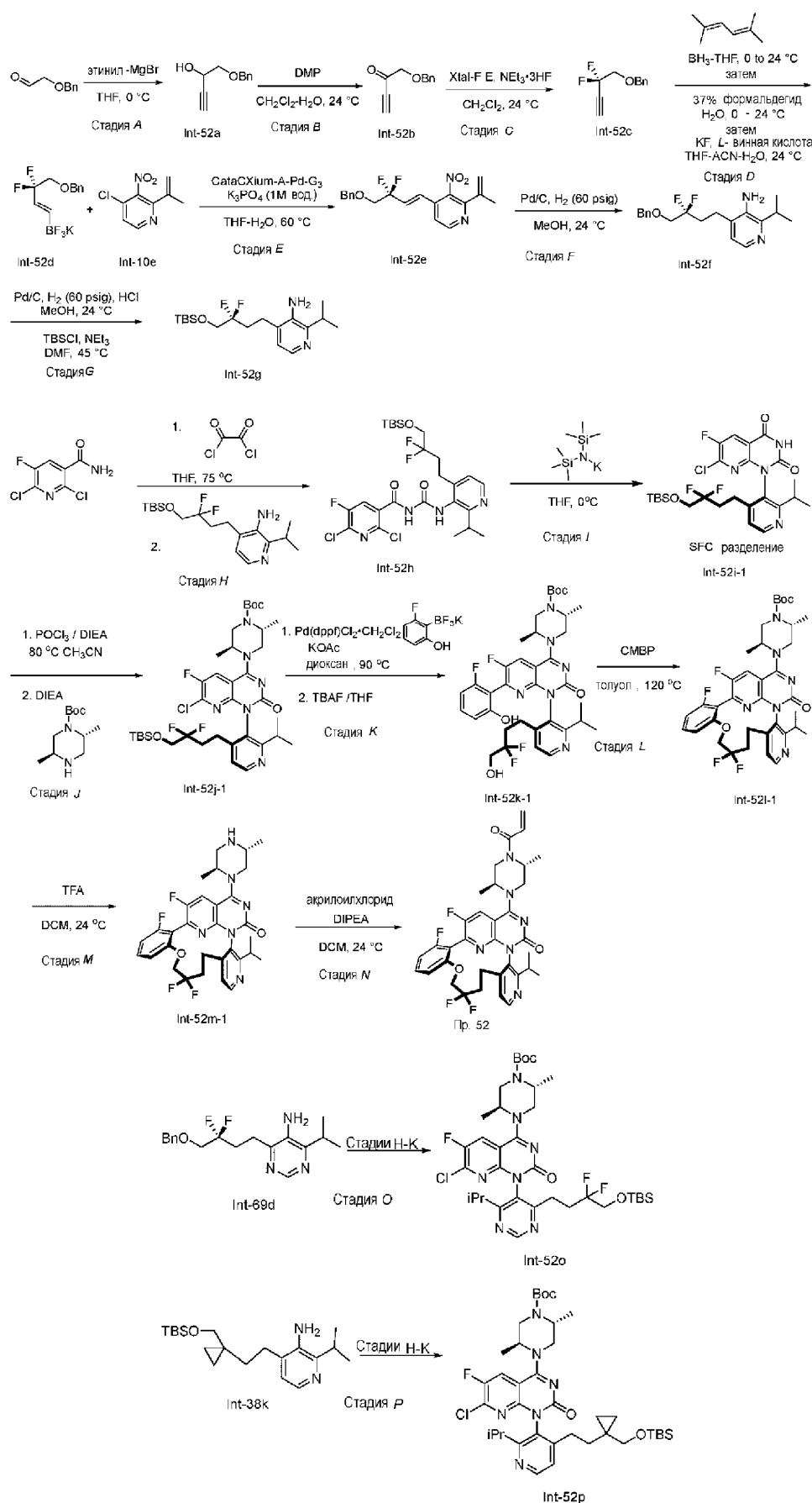
Стадия G. (5aS_a,17aR_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(²H)гидро](11,12-²H₂)-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо-[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксидазаациклододецин-4-он (пример 51-1).

Int-51f (299 мг, 322 мкмоль) добавляли в 20-мл флакон. Полученную смесь растворяли с DCM (1,6 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (287 мкл, 1,61 ммоль) и акрилоилхлорид (39 мкл, 0,48 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (2 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка G, условия: MeOH с 0,25% DMEA, с получением пика 1 (5aS_a,17aR_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(²H)гидро](11,12-²H₂)-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо-[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксидазаациклододецин-4-она (пример 51-1) в виде отдельного атропоизомера.

MS (ESI) m/z: 641 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,41 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,23 (д, J=19,9 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=11,1, 9,3, 5,2 Гц, 1H), 7,34-7,09 (м, 2H), 6,84 (ддд, J=50,1, 16,7, 10,5 Гц, 1H), 6,19 (ддд, J=16,8, 8,1, 2,4 Гц, 1H), 5,76 (ддд, J=10,4, 4,9, 2,3 Гц, 1H), 4,88 (с, 0,5H), 4,74 (с, 0,5H), 4,69-4,49 (м, 2H), 4,21 (д, J=13,8 Гц, 0,5H), 3,85 (д, J=14,1 Гц, 0,5H), 3,77-3,58 (м, 0,5H), 3,52 (т, J=15,8 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=13,9, 3,9 Гц, 0,5), 3,05 (кв, J=6,4 Гц, 1H), 1,46 (т, J=7,8 Гц, 3H), 1,40-1,32 (м, 3H), 1,17 (дд, J=6,8, 2,0 Гц, 3H), 0,98 (дд, J=6,7, 4,1 Гц, 3H).

Пример 52. (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h]-[1,8,10]бензоксадиациклотридецин-4-он.



Стадия А. 1-(Бензилокси)бут-3-ин-2-ол (Int-52a).

2-(Бензилокси)ацетальдегид (6,20 г, 41,3 ммоль) добавляли в 250 мл круглодонную колбу. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли

THF (103 мл). Полученную смесь охлаждали до 0°C. Этинилмагнийбромид (0,50 М в THF, 100 мл, 49,5 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл). Погашенную полученную смесь три раза экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя элюирование с градиентом от гексана до 30% этилацетат-гексаны, линейный градиент, с получением 1-(бензилокси)бут-3-ин-2-ола. (Int-52a).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,41-7,28 (м, 5H), 4,69-4,58 (м, 2H), 3,67 (дд, J=9,8, 3,6 Гц, 1H), 3,59 (дд, J=9,8, 7,1 Гц, 1H), 2,46 (д, J=2,2 Гц, 1H).

Стадия В. 1-(Бензилокси)бут-3-ин-2-он (Int-52b).

1-(Бензилокси)бут-3-ин-2-ол (Int-52a, 7,10 г, 40,3 ммоль) растворяли в DCM (насыщенный водой) (101 мл) в 250-мл круглодонной колбе. Периодинан Десса-Мартина (20,5 г, 48,4 ммоль) добавляли 5 равными порциями в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь разбавляли эфиром (100 мл). Разбавленную полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (50 мл). Погашенную смесь трижды экстрагировали эфиром (3×100 мл). Органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток дважды очищали колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования сначала гексаны до 25% этилацетат-гексаны, линейный градиент с получением 1-(бензилокси)бут-3-ин-2-ола (Int-52b).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,54-7,30 (м, 5H), 4,67 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,34 (с, 1H).

Стадия С. 2,2-Дифторбут-3-ин-1-ил(окси)метилбензол (Int-52c).

Диэтиламино(дифтор)сульфаний тетрафторборат (13,0 г, 56,8 ммоль) добавляли в 100 мл пластиковую колбу. В реакционный сосуд добавляли триэтиламин тригидрофторид (12,3 мл, 76,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. В отдельном флаконе, 1-(бензилокси)бут-3-ин-2-он (Int-52b, 6,60 г, 37,9 ммоль) растворяли в DCM (30 мл). Раствор исходного вещества добавляли по каплям в реакционную смесь с помощью пластиковой пипетки. Сосуд с исходным веществом дважды промывали DCM (2×4 мл). Промывки добавляли в реакционный сосуд. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Полученную смесь охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Полученную двухфазную смесь дополнительно гасили путем переноса по каплям в охлажденный (0°C) перенасыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл + 20 г твердого вещества). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Полученную смесь экстрагировали три раза эфиром (3×200 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 20% этилацетат-гексаны, линейный градиент с получением ((2,2-дифторбут-3-ин-1-ил)окси)метилбензола (Int-52c).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,52-7,30 (м, 5H), 4,74 (с, 2H), 3,81 (т, J=12,1 Гц, 2H), 2,85 (т, J=5,1 Гц, 1H).

Стадия D. Калий (Е)-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)трифторборат (Int-52d).

2,5-Диметилгекса-2,4-диен (26,0 мл, 182 ммоль) добавляли в 500 мл круглодонную колбу в атмосфере азота. В реакционный сосуд добавляли THF (14,3 мл) и полученный раствор охлаждали до 0°C. 1 М раствор аддукта боран-THF (83,0 мл, 83,0 ммоль) в THF добавляли по каплям в реакционный сосуд в течение 15 мин для поддержания температуры реакции ниже 5°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C. В отдельном сосуде ((2,2-дифторбут-3-ин-1-ил)окси)метилбензол (Int-52c, 6,50 г, 33,1 ммоль) растворяли в THF (25 мл) в атмосфере азота. Раствор исходного вещества добавляли по каплям в реакционный сосуд в течение 25 мин для поддержания температуры реакции ниже 5°C. Сосуд, содержащий исходное вещество, промывали THF (2×5 мл) и по каплям добавляли промывочные жидкости в реакционный сосуд. Охлаждающую баню удаляли и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь снова охлаждали до 0°C и воду (11,9 мл) добавляли по каплям в реакционный сосуд, поддерживая температуру реакции ниже 5°C. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин и полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 24°C. В реакционную смесь по каплям добавляли 37% мас./мас., водный раствор формальдегида (29,6 мл, 398 ммоль).

Наблюдается небольшое экзотермическое явление. Полученную смесь охлаждали на водяной бане и перемешивали при 24°C в течение 12 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) Полученную смесь переносили в делительную воронку. Водный слой трижды экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органические слои объединяли и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли ацетонитрилом (143 мл). В отдельном сосуде фторид калия (7,70 г, 133 ммоль) растворяли в воде (11,0 мл). В реакционный сосуд струей добавляли раствор фтори-

стого калия и полученную смесь перемешивали в течение 15 мин, пока не наблюдалось помутнения. В отдельном сосуде L-(+)-винную кислоту (9,94 г, 66,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (51,0 мл). Полученный раствор переносили в капельную воронку. Раствор винной кислоты добавляли по каплям в реакционную смесь в течение 20 мин при 24°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 24°C. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре тщательно промывали ацетонитрилом (3×50 мл). Полученный остаток подвергали азеотропной перегонке три раза эфиром (3×200 мл). Полученный остаток разбавляли эфиром (100 мл). Смесь энергично перемешивали и охлаждали до 0°C. К смеси добавляли эфир (200 мл) и гексан (200 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Осадок собирали и полученное твердое вещество промывали смесью 20% эфир-гексан (10×50 мл). Продукт представлял собой калий (E)-4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)трифторборат. (Int-52d).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,40-7,26 (м, 5H), 5,97 (дкв, J=18,2, 3,1 Гц, 1H), 5,75-5,46 (м, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,66 (т, J=13,7 Гц, 2H).

Стадия E. (E)-4-(4-(Бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-52e).

4-Хлор-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-10a, 2,10 г, 10,6 ммоль), калий (E)-4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)трифторборат (Int-52d, 3,54 г, 11,6 ммоль) и catacium®A-Pd-G3 (0,385 г, 0,529 ммоль) добавляли в 3-горлую 250 мл круглодонную колбу, оснащенную двумя септами и одним конденсатором с обратным холодильником. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. THF (35 мл) и в реакционный сосуд добавляли 1 М водный раствор трехосновного фосфата калия (21,2 мл, 21,2 ммоль). Полученную смесь дважды дегазировали и нагревали при 60°C в течение 16 ч. Анализ TLC показал полное превращение. Полученную смесь охлаждали, разбавляли эфиром (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 20% этилацетат-гексаны, линейный градиент с получением желаемого продукта (E)-4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-52e).

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ: 8,72 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,44-7,26 (м, 5H), 6,89 (дт, J=16,0, 2,6 Гц, 1H), 6,71 (дт, J=16,1, 10,9 Гц, 1H), 5,50-5,30 (м, 1H), 5,17 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,88 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,19 (т, J=1,2 Гц, 3H).

Стадия F. 4-(4-(Бензилокси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52f).

(E)-4-(4-(Бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-52e, 3,13 г, 8,69 ммоль) добавляли в 500 мл шейкер-сосуд Парра. В реакционный сосуд добавляли метанол (87 мл). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли палладий на угле (0,924 г, 0,869 ммоль, 10 мас.% Pd). В полученную смесь загружали водород под давлением 3,515 кг/см² (50 psi) и подвергали реакции в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52f).

MS (ESI) m/z: 335 [M+H]⁺.

Стадия G. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52g).

4-(4-(Бензилокси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52f, 3,00 г, 8,97 ммоль) добавляли в 500 мл шейкер-сосуд Парра. В реакционный сосуд добавляли метанол (45 мл). Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли 1,25 М раствор хлористоводородной кислоты (28,7 мл, 35,9 ммоль) в метаноле, затем палладий на угле (0,955 г, 0,897 ммоль) в реакционный сосуд загружали водород под давлением 3,515 кг/см² (50 psi) в шейкере Парра и подвергали реакции в течение 16 ч. Полученную смесь продували азотом, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в DMF (20 мл). В реакционный сосуд добавляли триэтиламин (25,0 мл, 179 ммоль) и трет-бутилхлордиметилсилан (13,5 г, 90,0 ммоль) и полученную смесь нагревали до 45°C в течение 6 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (400 мл) Разбавленную полученную смесь один раз промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и пять раз насыщенным водным раствором хлорида натрия (5×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем 220 г, элюируя сначала гексаном до 100% этилацетат:этанол = 3:1, линейный градиент, с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52g).

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ: 7,84 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,87 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,08 (кв, J=5,4, 3,8 Гц, 2H), 3,88 (т, J=12,9 Гц, 2H), 3,13 (гепт, J=6,6 Гц, 1H), 2,81-2,52 (м, 2H), 2,31-2,19 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,93 (с, 9H), 0,13 (с, 6H).

Стадия H. N-((4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-52h).

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (1,34 г, 6,41 ммоль) в THF (6,4 мл)

при 75°C добавляли оксалилхлорид (3,85 мл, 7,70 ммоль, 2М в дихлорметане) и реакционную смесь нагревали до 75°C с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и сушили в вакууме в течение 30 мин. Затем к остатку добавляли THF (6,4 мл), охлаждали до 0°C и раствор 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-амин (Int-52g, 2,3 г, 6,41 ммоль) в THF (6,4 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C и гасили при 0°C 130 мл 1:1 рН 7 буфер/насыщенный солевой раствор. Затем эту смесь разбавляли 100 мл EtOAc, экстрагировали второй раз 100 мл EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на силикагеле, 0-50% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны давала N-((4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-52h).

MS (ESI) m/z: 593 [M+H]⁺.

Стадия L. 1-(4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-52i-1).

N-((4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-52h, 3,35 г, 5,64 ммоль) растворяли в THF (9,4 мл), охлаждали до 0°C, добавляли KHMDS (11,8 мл, 11,8 ммоль, 1 М в THF) и перемешивали в течение 5 мин. Реакция завершилась по данным LC/MS. Затем смесь охлаждали до 0°C, гасили 100 мл насыщенного раствора хлорида аммония и экстрагировали 2×150 мл EtOAc. Экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, 10-100% гексан/3:1 EtOAc/EtOH. Рацемическое вещество разделяли с помощью SFC, колонка R, условия: 15% CO₂/MeOH, с получением: с получением пика 1 в виде 1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-52i-1) в виде отдельного атропоизомера.

MS (ESI) m/z: 557 [M+H]⁺.

Стадия J. (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-52j-1).

K 1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диону (Int-52i-1, 658 мг, 1,18 ммоль) добавляли ацетонитрил (4725 мкл), DIEA (619 мкл, 3,54 ммоль), POCl₃ (132 мкл, 1,42 ммоль), дегазировали в атмосфере азота и нагревали до 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли вторую порцию DIEA (619 мкл, 3,54 ммоль), затем твердый трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (304 мг, 1,42 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 мин при той же температуре. Реакционную смесь упаривали в вакууме и очищали на силикагеле, 0-60% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-52j-1).

MS (ESI) m/z: 753 [M+H]⁺.

Стадия K. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-52k-1)

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (200 мг, 0,265 ммоль), калия трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат (75 мг, 0,35 ммоль), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (22 мг, 0,027 ммоль), ацетат калия (104 мг, 1,06 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (1,1 мл)/воду (190 мкл), дегазировали три раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 24°C, гасили 3 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и разбавляли 10 мл EtOAc. Органические слои отделяли, один раз промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 4 мл THF, добавляли 1 М раствор THF TBAF (1,06 мл, 1,06 ммоль) и перемешивали при 24°C в течение 3 ч. Реакцию гасили 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, разбавляли 5 мл EtOAc, слои разделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оранжевый остаток очищали на силикагеле 0-80% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-52k-1).

MS (ESI) m/z: 715 [M+H]⁺.

Стадия L. Int-52l-1.

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (100 мг, 0,140 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и за-

полняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли толуол (7,0 мл) и СМВР (67,5 мг, 0,280 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры. Охлажденную полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 100% этилацетат:этанол = 3:1, линейный градиент, с получением Int-52l-1.

MS (ESI) m/z: 697 [M+H]⁺.

Стадия М. Int-52m-1.

Int-52l-1 (67,9 мг, 0,097 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона. В реакционный сосуд добавляли DCM (975 мкл), затем добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (373 мкл, 4,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом (5 мл). Полученный остаток, содержащий Int-52m-1, использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия N. (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он (пример 52).

Int-52m-1 добавляли в 20-мл флакон. Полученную смесь растворяли DCM (485 мкл). Полученный раствор охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (86 мкл, 0,49 ммоль) и акрилоилхлорид (12 мкл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (2 мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 100% этилацетат:этанол = 3:1 об./об., линейный градиент, с получением (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 52).

MS (ESI) m/z: 651 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ: 8,48 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=8,9, 6,7 Гц, 1H), 7,50 (тд, J=8,5, 6,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,98 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,76 (ддд, J=47,1, 16,8, 10,5 Гц, 1H), 6,37-6,19 (м, 1H), 5,84-5,65 (м, 1H), 4,52-4,85 (м, 1,5H), 4,58-4,25 (м, 2H), 4,15 (кв, J=10,1 Гц, 1H), 3,96-3,65 (м, 3H), 3,40 (дд, J=13,9, 4,0 Гц, 0,5H), 2,83 (h, J=6,9 Гц, 1H), 2,75 (дд, J=8,0, 5,9 Гц, 2H), 2,25-2,18 (м, 2H), 1,49 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 3H), 1,32 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,92-0,87 (м, 3H).

Стадия O. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-52o).

Int-52o получали аналогично способу получения Int-52k-1 с использованием Int-69d на следующих стадиях h-k.

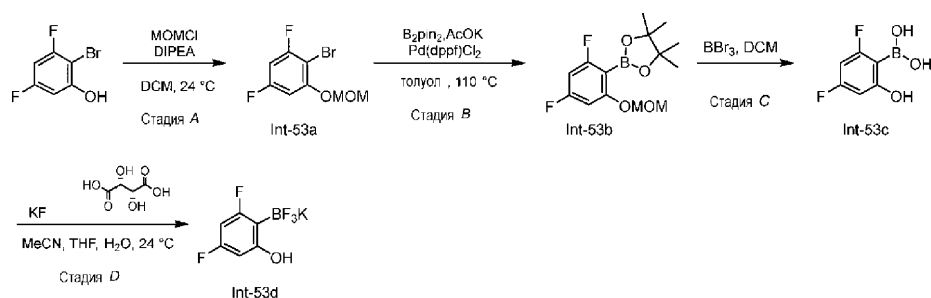
MS (ESI) m/z: 754 [M+H]⁺.

Стадия P. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-(1-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)циклопропил)-этил)-2-изопропилпиримидин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-52p).

Int-52p получали аналогично способу получения Int-52k-1 с использованием Int-38k на следующих стадиях h-k.

MS (ESI) m/z: 743 [M+H]⁺.

Получение калий (2,4-дифтор-6-гидроксифенил)трифторбората (Int-53d).



Стадия A. 2-Бром-1,5-дифтор-3-(метоксиметокси)бензол (Int-53a).

К раствору 2-бром-3,5-дифторфенола (4,00 г, 19,1 ммоль) и DIPEA (4,01 мл, 23,0 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли хлор(метокси)метан (1,75 мл, 23,0 ммоль) по каплям при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере N₂. Растворитель реакции выпаривали при пони-

женном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле петролейный эфир/EtOAc = 1/1 с получением 2-бром-1,5-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (Int-53a).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,75 (дт, $J=10,39, 2,26$ Гц, 1H), 6,58 (тд, $J=8,56, 2,69$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,50 (с, 3 H).

Стадия В. 2-(2,4-дифтор-6-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (Int-53b).

К перемешиваемому раствору 2-бром-1,5-дифтор-3-(метоксиметокси)бензола (2,50 г, 9,88 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-гептаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (7,11 г, 29,6 ммоль) и ацетата калия (3,88 г, 39,5 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (0,807 г, 0,988 ммоль) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле петролейный эфир/EtOAc = 1/1 с получением 2-(2,4-дифтор-6-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (Int-53b).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,59-6,51 (м, 1H), 6,44-6,34 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,44 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Стадия С. (2,4-Дифтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота (Int-53c).

К перемешиваемому раствору 2-(2,4-дифтор-6-(метоксиметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,00 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли BBr_3 (0,473 мл, 5,00 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере N_2 . После перемешивания в течение 20 мин, реакцию смесь выливали в воду со льдом, подщелачивали до pH ~ 10 с помощью 3н. NaOH и органический слой отделяли. Отделенный водный слой доводили до pH ~ 3 с помощью 1н. HCl и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением (2,4-дифтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (Int-53c).

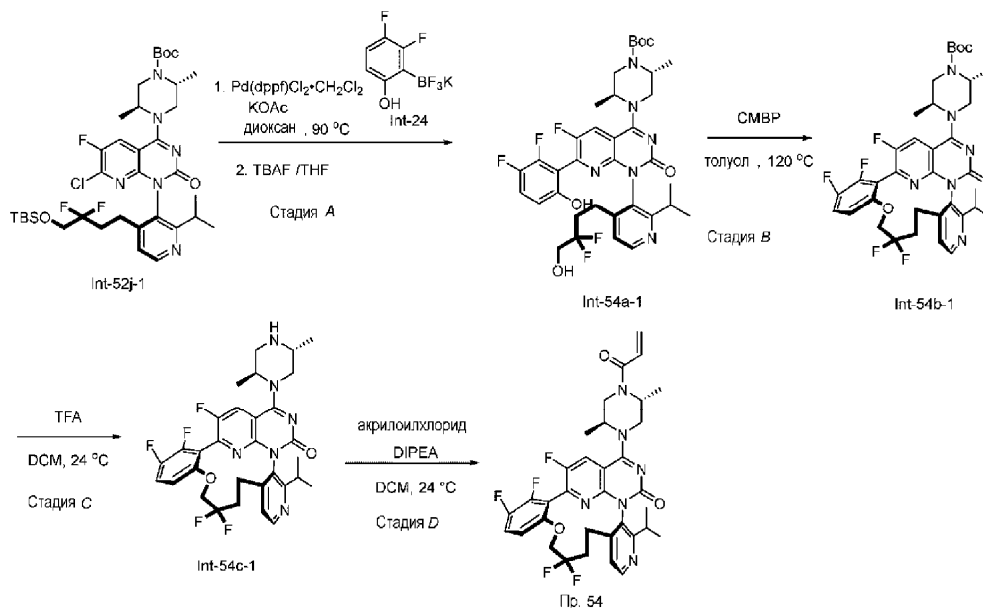
^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 6,44-6,23 (м, 2H).

Стадия D. Калий (2,4-дифтор-6-гидроксифенил)трифторборат (Int-53d).

К перемешиваемому раствору (2,4-дифтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (170 мг, 0,978 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли фторид калия (227 мг, 3,91 ммоль), растворяли в воде (0,5 мл) и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. К вышеуказанному раствору по каплям добавляли раствор L-(+)-винной кислоты (367 мг, 2,44 ммоль) в THF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Добавляли ацетонитрил (3,0 мл) и смесь затем фильтровали. Полученные твердые вещества собирали с получением калий (2,4-дифтор-6-гидроксифенил)трифторбората (Int-53d).

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 6,44-5,94 (м, 2H).

Пример 54. (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h]-[1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2,3-дифтор-6-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-54a-1).

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-2-изопропил-

пиримидин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-52j-1, 150 мг, 0,199 ммоль), калий 3,4-дифтор-2-(трифтор-14-боранеил)фенолят (Int-24, 61 мг, 0,26 ммоль), ацетат калия (78 мг, 0,80 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)-ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (16 мг, 0,020 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (853 мкл)/воду (142 мкл), дегазировали три раза в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 24°C, гасили 10 мл 1:1 вода/насыщенный бикарбонат натрия, дважды экстрагировали 25 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток помещали в 10 мл THF, добавляли 1 М раствор THF TBAF (498 мкл, 0,498 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 ч при 24°C. Реакцию гасили насыщенной NH₄Cl, экстрагировали один раз EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле 0-100% 3:1 EtOAc/EtOH/гексаны с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропилпиримидин-3-ил)-7-(2,3-дифтор-6-гидроксибензил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-54a-1).

MS (ESI) m/z: 733 [M+H]⁺.

Стадия B. Int-54b-1.

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3,3-дифтор-4-гидроксипропан-2-ил)-2-изопропилпиримидин-3-ил)-7-(2,3-дифтор-6-гидроксибензил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-54a-1, 125 мг, 0,171 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли толуол (8,5 мл) и СМВР (82 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографией на колонке с силикагелем, используя для элюирования градиент сначала DCM до 100% этилацетат:этанол 3:1, линейный градиент, с получением Int-54b-1.

MS (ESI) m/z: 715 [M+H]⁺.

Стадия C. Int-54c-1.

Int-54b-1 (76,7 мг, 0,107 ммоль) добавляли в 20-мл флакон. Реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона. В реакционный сосуд добавляли DCM (1,1 мл), затем добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (411 мкл, 5,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 24°C. Полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом (5 мл). Полученный остаток, содержащий Int-54c-1, использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

Стадия D. (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h]-[1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он (пример 54).

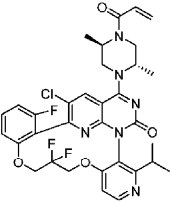
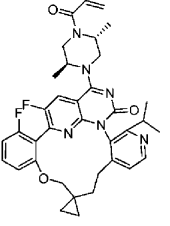
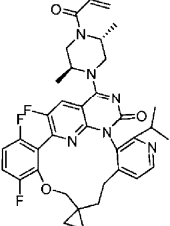
Int-54c-1 добавляли в 20-мл флакон. Полученную смесь растворяли DCM (550 мкл). Полученный раствор охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (98 мкл, 0,55 ммоль) и акрилоилхлорид (13 мкл, 0,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (2 мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия. Высушенный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя сначала гексанами до 100% этилацетат-этанол = 3:1 об./об., линейный градиент, с получением (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 54).

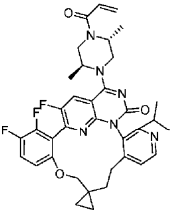
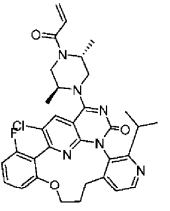
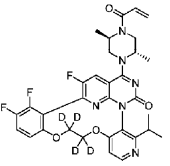
MS (ESI) m/z: 669 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ: 8,48 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,14 (дд, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=10,3, 9,3 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=9,3, 3,7, 1,9 Гц, 1H), 6,76 (ддд, J=46,0, 16,7, 10,6 Гц, 1H), 6,25 (ддд, J=16,8, 5,9, 2,3 Гц, 1H), 5,75 (ддд, J=10,2, 7,4, 2,2 Гц, 1H), 4,90 (уш. с, 1,5H), 4,50-4,21 (м, 2H), 4,18-4,05 (м, 1H), 3,80 (кв, J=9,9, 8,6 Гц, 3H), 3,41 (дд, J=13,9, 4,1 Гц, 0,5H), 3,05-2,60 (м, 3H), 2,23-2,18 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,48 (дд, J=6,8, 3,5 Гц, 3H), 1,34 (дд, J=33,8, 6,8 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,92 (дд, J=6,7, 3,0 Гц, 3H).

Примеры 55-68 получали с использованием процедур, аналогичных описанным в примере 54, из указанных промежуточных соединений.

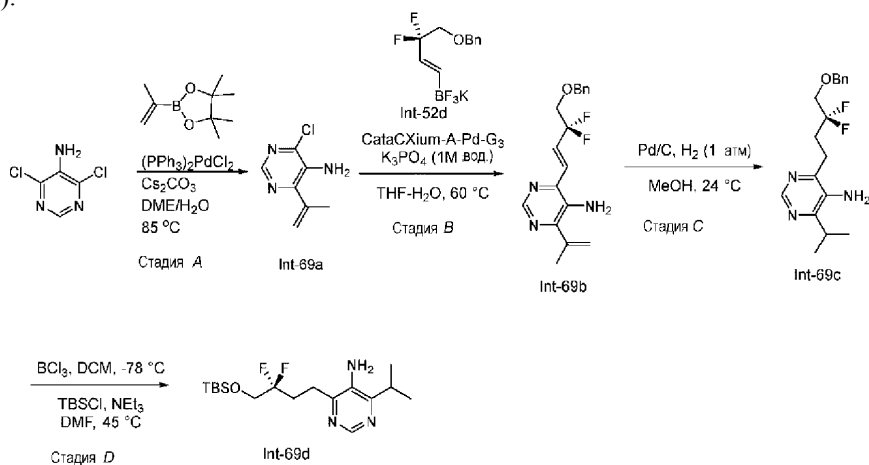
Пр. No.	Используемое промежуточное соединение	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
55	Int-52j-1		(5aR _a ,18aR _a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,15,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,9-(этандилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	669
56	Int-52j-1		(5aR _a ,18aR _a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,16,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,9-(этандилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	669
57	Int-51c		(5aS _a ,17aR _a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(² H)гидро](11,12- ² H ₂)-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклотридецин-4-он	641
58	Int-52o		2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,9-(этандилиден)дипиримидо[4,5-f'1',6'-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	670

59	Int-41-1		21-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18-трифтор-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,5,8,10]бензодиазациклотридецин-4-он	669
60	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18',21'-дифтор-6'-(пропан-2-ил)-10',11'-дигидро-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,12'-[14]окса[3,5,7,20]тетрааза[1,19](этандилиден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин]-4'-он	641
61	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-15',18',21'-трифтор-6'-(пропан-2-ил)-10',11'-дигидро-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,12'-[14]окса[3,5,7,20]тетрааза[1,19](этандилиден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин]-4'-он	659

62	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17',18',21'-трифтор-6'-(пропан-2-ил)-10',11'-дигидро-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,12'-[14]окса[3,5,7,20]тетрааза[1,19](этандилиден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиациклотридецин]-4'-он	659
63	Int-44		20-хлор-2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17-фтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4' <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиациклододецин-4-он	617
64	Int-40-1		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(² H)гидро](11,12- ² H ₂)-4' <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодноксадиациклододецин-4-он	625

65	Int-52j-1		12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-2-[4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	641
66	Int-52j-1		12,12,17,18,21-пентафтор-2-[(3 <i>R</i>)-3-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	655
67	Int-40-1		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(² H)гидро](11,12- ² H ₂)-4 <i>H</i> -1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододecin-4-он	625
68	Int-16f		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-22-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,20-(этанндилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазациклотридецино[5,6,7- <i>hi</i>]индазол-4-он	621

Получение амина (Int-69d). 4-(4-((трет-бутилдиметилсил)окси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-



Стадия А. 4-Хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (Int-69a).

Пинаколовый эфир изопронилбороновой кислоты (6,88 мл, 36,6 ммоль) помещали в DME (81 мл) и добавляли в сосуд для микроволновой обработки, содержащий 4,6-дихлорпиримидин-5-амин (5,00 г, 30,5 ммоль). Добавляли карбонат цезия (29,8 г, 91,0 ммоль), затем воду (20,3 мл) и через смесь барботировали аргон. Добавляли бис-(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (2,14 г, 3,05 ммоль) и через смесь барботировали аргон в течение 4 мин. Затем смесь нагревали до 85 °C в течение 3 ч. После охлаждения до

24°C смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Для очистки использовали колоночную хроматографию (градиент 0-20% этилацетата в гексанах) с получением 4-хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амина (Int-69a).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,22 (с, 1H), 5,61-5,57 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,46 (т, J=1,1 Гц, 1H), 2,07 (т, J=1,3 Гц, 3H).

Стадия В. (E)-4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (Int-69b).

4-Хлор-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (1,00 г, 5,90 ммоль) и калий (E)-4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-илтрифторборат (Int-52d, 1,97, 6,49 ммоль) помещали во флакон и добавляли THF (13,8 мл). Через смесь барботировали аргон. Добавляли Catacium A-Pd-G3 (215 мг, 0,295 ммоль), трехосновный фосфат калия (2,50 г, 11,8 ммоль) и затем воду (5,9 мл) и через смесь барботировали аргон в течение пяти минут. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до 24°C, смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент 0-20% этилацетата в гексанах) с получением (E)-4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амина (Int-69b).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,39 (с, 1H), 7,47 (дт, J=15,3, 2,7 Гц, 1H), 7,43-7,22 (м, 5H), 6,95 (дт, J=15,3, 12,3 Гц, 1H), 5,62-5,49 (м, 3H), 5,38 (т, J=1,2 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,93 (т, J=13,3 Гц, 2H), 2,07 (д, J=1,2 Гц, 3H).

Стадия С. 4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-69c).

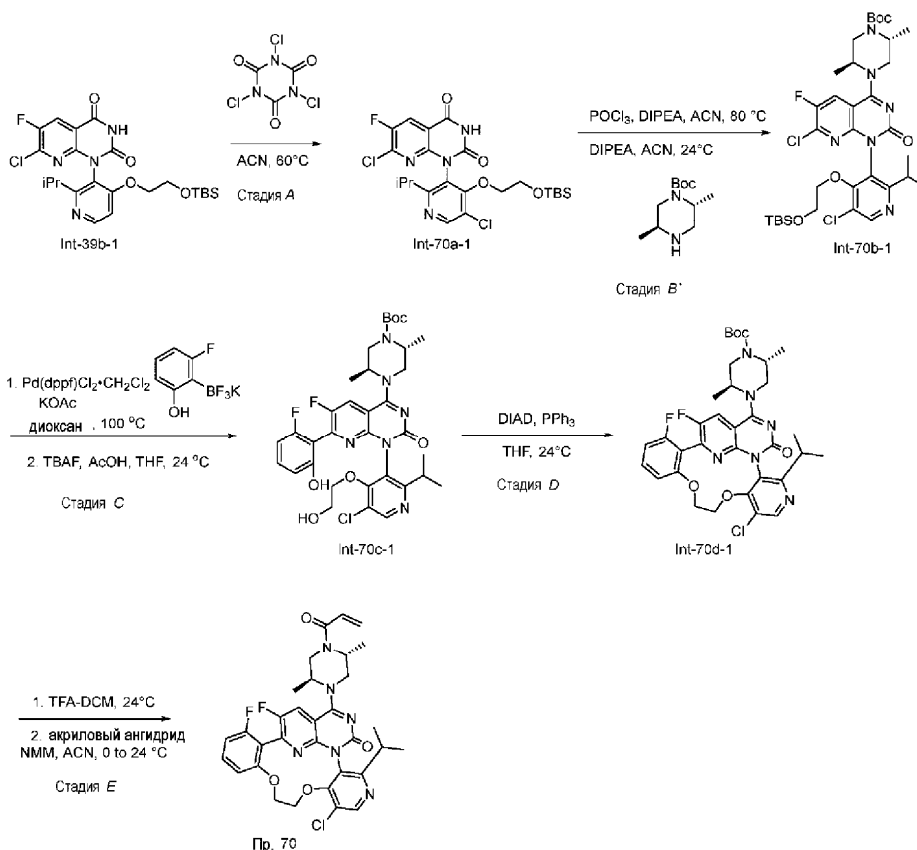
Колбу, содержащую (E)-4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбут-1-ен-1-ил)-6-(проп-1-ен-2-ил)пиримидин-5-амин (903 мг, 2,73 ммоль) и метанол (14 мл), дегазировали азотом посредством подповерхностного барботирования. Добавляли Pd/C (10 мас.%, 29,0 мг, 0,273 ммоль) и сосуд вакуумировали и затем продували 5 раз водородом. Смесь перемешивали в течение 16 ч при 24°C. Смесь затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь, содержащую 4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-69c), использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Стадия D. 4-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-амин (Int-69d).

4-(4-(бензилокси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-амин (710 мг, 2,12 ммоль) растворяли в DCM (11 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь охлаждали до -78°C. Трихлорборан (1,0 М в DCM, 6,4 мл, 6,4 ммоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C и гасили смесью 1:1 MeOH/DCM (2 мл) при -78°C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в DMF (1 мл). В реакционный сосуд добавляли триэтиламин (2,93 мл, 21,2 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (638 мг, 4,23 ммоль). Полученную смесь нагревали до 45°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, полученную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, используя для элюирования линейный градиент, сначала DCM до 80% этилацетат:этанол 3:1-DCM, с получением 4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3,3-дифторбутил)-6-изопропилпиримидин-5-амина (Int-69d).

MS (ESI) m/z: 360 [M+H]⁺.

Пример 70. 9-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он.



Стадия А. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-70a-1).

1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-39b-1, 100 мг, 0,196 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) обрабатывали при 24°C трихлоризоциануровой кислотой (91 мг, 0,39 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 60°C в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (1 мл), затем насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (0,5 мл) и затем водой (0,5 мл, для облегчения перемешивания). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и наносили на колонку с силикагелем. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны; продукт элюируется при 30%) давала 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-70a-1).

MS (ESI) *m/z*: 543 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-70b-1).

1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-70a-1, 169 мг, 0,311 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) обрабатывали при 24°C DIEA (0,109 мл, 0,622 ммоль) и POCl₃ (0,043 мл, 0,47 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до 24°C и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (2,0 мл) и обрабатывали DIEA (0,109 мл, 0,622 ммоль) и (2*R*,5*S*)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилатом (133 мг, 0,622 ммоль). Смесь перемешивали при 24°C в течение 16 ч. Полученную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана и загружали в колонку с силикагелем. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны; продукт элюируется при 60-65%) давала трет-бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-70b-1).

MS (ESI) *m/z*: 739 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-70c-1).

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-5-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-70b-1, 110 мг, 0,149 ммоль), калий трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат (48,4 мг, 0,223 ммоль), ацетат калия (58,4 мг, 0,595 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорид с дихлорметаном (24 мг, 0,030 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, снабженный магнитной мешалкой, дегазировали в атмосфере азота, добавляли диоксан (1 мл)/воду (167 мкл), дегазировали три раза в атмосфере азота и нагревали при 100°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до 24°C. Смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой 1:1 об./об. флоризил/безводный сульфат натрия. Слой фильтрования промывали этилацетатом и объединенный фильтрат концентрировали. Этот остаток растворяли в THF (6 мл) с получением бледно-желтого раствора и обрабатывали TBAF (1 M в THF, 297 мкл, 0,297 ммоль), затем уксусной кислотой (10 мкл, 0,18 ммоль). Эту смесь перемешивали при 24°C в течение 16 ч. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), экстрагировали этилацетатом и объединенные органические слои промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны; продукт элюируется при 60%) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(5-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-70c-1).

MS (ESI) m/z: 701 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 8,56 (с, 1H), 8,29 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,33 (тд, J=8,3, 6,5 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,72 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,99 (с, 1H), 4,49 (д, J=38,4 Гц, 1H), 4,34-4,17 (м, 2H), 4,11-3,93 (м, 3H), 3,93-3,79 (м, 1H), 3,72-3,49 (м, 4H), 2,07 (п, J=2,2 Гц, 1H), 1,51 (с, 12H), 1,30 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия D. Int-70d-1.

Раствор трифенилфосфина (187 мг, 0,713 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота и по каплям обрабатывали DIAD (0,139 мл, 0,713 ммоль). Полученную взвесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и затем обрабатывали по каплям раствором трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(5-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-70c-1, 100 мг, 0,143 ммоль) в тетрагидрофуране (2,00 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, что приводило к образованию взвеси. Добавляли воду (0,2 мл) и взвесь растворялась с получением прозрачного раствора. Смесь разбавляли дополнительным количеством воды (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл). Объединенные органические слои промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% [1:3 EtOH/EtOAc]/гексаны) давала Int-70d-1.

MS (ESI) m/z: 683 [M+H]⁺.

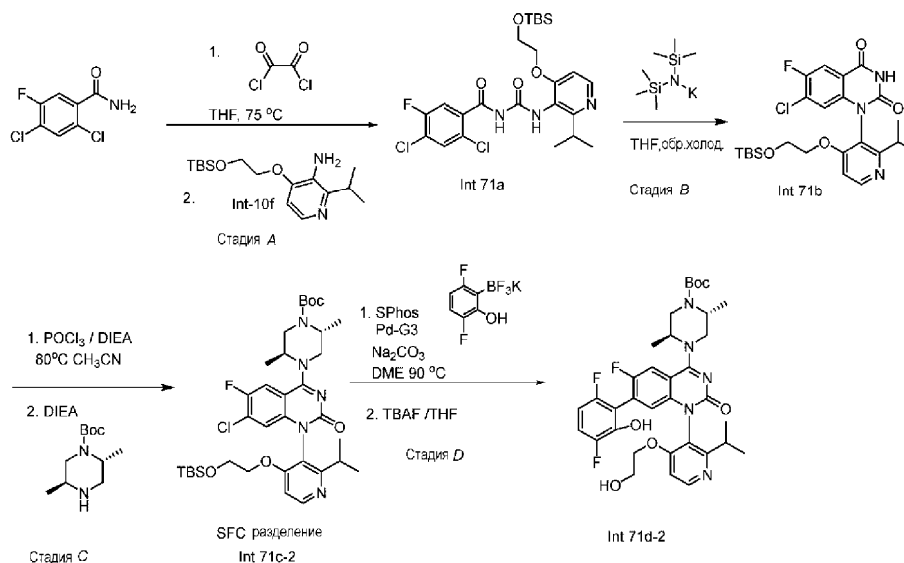
Стадия E. 9-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододецин-4-он (пример 70).

Int-70d-1 (25 мг, 0,037 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) обрабатывали при 24°C TFA (0,250 мл). Смесь перемешивали при 24°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (2 мл) и концентрировали. Остаток сушили под вакуумом в течение ночи и затем растворяли в дихлорметане (2 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали N-метилморфолином (100 мкл, 0,910 ммоль) и акриловым ангидридом (50 мкл, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 24°C в течение 1 ч. Остаток загружали непосредственно в колонку с силикагелем на 40 г. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны), затем промывка этилацетатом/этанолом 3:1. Фракции концентрировали, полученный остаток дополнительно с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ на C18-функционализованной колонке с градиентным элюированием с использованием ацетонитрила и воды, модифицированной гидроксидом аммония, с получением 9-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододецин-4-она (пример 70).

MS (ESI) m/z: 637 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, Ацетон-d₆) δ: 8,40 (с, 1H), 8,16 (дд, J=18,3, 9,1 Гц, 1H), 7,52 (тд, J=8,4, 6,7 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,99 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,94-6,75 (м, 1H), 6,37-6,16 (м, 1H), 5,74 (т, J=9,0 Гц, 1H), 5,62 (дд, J=13,7, 2,6 Гц, 1H), 5,06-4,87 (м, 1,5H), 4,81 (д, J=13,9 Гц, 0,5H), 4,73-4,57 (м, 2H), 4,42 (д, J=13,8 Гц, 0,5H), 4,35 (ддд, J=14,1, 9,7, 1,3 Гц, 1H), 4,08-4,02 (м, 1H), 3,97 (д, J=14,1 Гц, 0,5H), 3,84 (дд, J=13,9, 3,7 Гц, 0,5H), 3,79-3,64 (м, 1H), 3,41-3,31 (м, 0,5H), 3,02-2,91 (м, 1H), 1,60 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,54-1,48 (м, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,94 (дд, J=6,8, 4,3 Гц, 3H).

Получение трет-бутил (2R,5S)-4-(7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-71d-2).



Стадия А. N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,4-дихлор-5-фторбензамид (Int-71a).

К перемешиваемому раствору 2,4-дихлор-5-фторбензамида (2,04 г, 9,81 ммоль) в THF (9,8 мл) при 24°C добавляли оксалилхлорид (5,86 мл, 11,7 ммоль, 2 М раствор в дихлорметане) и реакционную смесь нагревали до 75°C с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь упарили досуха и сушили в высоком вакууме в течение 30 мин. Затем к остатку добавляли 20 мл THF, охлаждали до 0°C и раствор 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-10f, 3,26 г, 9,76 ммоль) в THF (9,8 мл) добавляли по каплям. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч при 0°C, затем гасили при 0°C 130 мл 1:1 рН 7 буфер/насыщенный солевой раствор и разбавляли 100 мл EtOAc. Реакционную смесь экстрагировали второй раз 100 мл EtOAc, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка на силикагеле, 0-10% DCM/MeOH давала N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,4-дихлор-5-фторбензамид (Int-71a).

MS (ESI) m/z: 544 [M+H]⁺.

Стадия В. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (Int-71b).

N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,4-дихлор-5-фторбензамид (Int-71a, 3,00 г, 5,51 ммоль) растворяли в THF (22,0 мл), охлаждали до -20°C, добавляли 1 М раствор THF KHMDS (11,6 мл, 11,6 ммоль), затем нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 24°C, гасили насыщенным хлоридом аммония, дважды экстрагировали 100 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле 0-10% MeOH/DCM с получением 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторхиназолин-2,4(1H,3H)-дион (Int-71b).

MS (ESI) m/z: 508 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинозаолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-71c-2).

1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторхинозаолин-2,4(1H,3H)-дион (Int-71b) растворяли в ацетонитриле (13,0 мл), добавляли DIEA (1,36 мл, 7,79 ммоль), затем POCl₃ (0,291 мл, 3,12 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли дополнительную порцию DIEA (1,36 мл, 7,79 ммоль) и добавляли трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,67 г, 3,1 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме, загружали в колонку с силикагелем и элюировали смесью 0-5% MeOH/DCM с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинозаолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата. Рацемическое вещество подвергли очистке SFC с использованием колонки T, условия: MeOH с 0,1% NH₄OH, 20% CO₂ с получением пика 2 как трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинозаолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-71c-2).

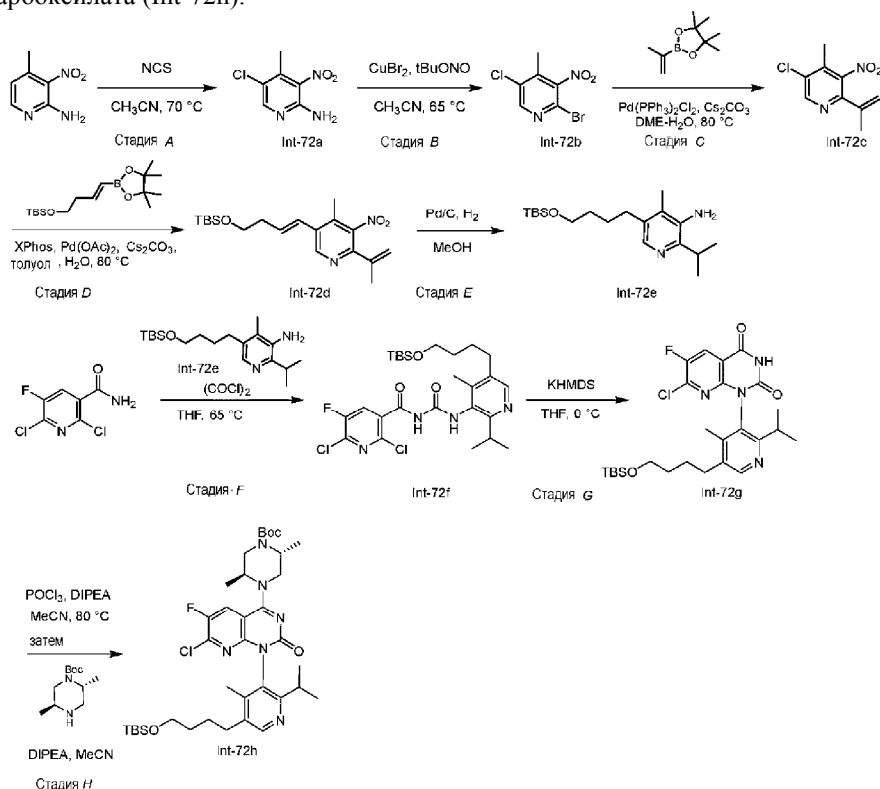
MS (ESI) m/z: 704 [M+H]⁺.

Стадия D. трет-Бутил (2R,5S)-4-(7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохинозаолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-71d-2).

трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-71c-2, 299 мг, 0,425 ммоль), (2-дидецилгексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) метансульфонат (33 мг, 0,042 ммоль), калий (3,6-дифтор-2-гидроксибензил)трифторборат (Int-23c, 200 мг, 0,849 ммоль) добавляли в 20-мл сцинтилляционный флакон, дегазировали в атмосфере азота и добавляли DME (4,2 мл), 2 М водный раствор карбоната натрия (637 мкл, 1,27 ммоль) и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 24°C, гасили 3 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали один раз 20 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли 5 мл THF и TBAF (1 М раствор в THF, 1,27 мл, 1,27 ммоль) и перемешивали в течение ночи при 24°C. Реакцию гасили 3 мл насыщенного раствора хлорида аммония, дважды экстрагировали 20 мл EtOAc, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (0-100% EtOAc/EtOH 3:1/гексаны) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(7-(3,6-дифтор-2-гидроксибензил)-6-фтор-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидрохиназолин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-71d-2).

MS (ESI) m/z: 684 [M+H]⁺.

Получение трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(5-(4-(трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-72h).



Стадия А. 5-Хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-амин (Int-72a).

К перемешиваемому раствору 4-метил-3-нитропиридин-2-амина (95,0 г, 620 ммоль) в MeCN (900 мл) добавляли 1-хлорпирролидин-2,5-дион (108 г, 806 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением 5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-амина (Int-72a).

MS (ESI) m/z: 188 [M+H]⁺.

Стадия В. 2-Бром-5-хлор-4-метил-3-нитропиридин (Int-72b).

К раствору безводного бромида меди(II) (29,4 г, 205 ммоль) и 5-хлор-4-метил-3-нитропиридин-2-амина (32,0 г, 171 ммоль) в безводном ацетонитриле (350 мл) добавляли трет-бутилнитрит (26,4 г, 256 ммоль) порциями в течение 10 мин при 65°C. Реакционную смесь выдерживали при 65°C в течение 2 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь затем выливали в 50 мл 2 М водного раствора HCl с последующей экстракцией этилацетатом (2×300 мл). Органические экстракты промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии, используя в качестве растворителя смесь гексан:этилацетат 95:5 об./об., с получением 2-бром-5-хлор-4-метил-3-

нитропиридина (Int-72b).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,58-8,39 (м, 1H), 2,40 (с, 3H).

Стадия С. 5-Хлор-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-72c).

К перемешиваемому раствору 2-бром-5-хлор-4-метил-3-нитропиридина (9,00 г, 35,8 ммоль) в DME (90 мл) и воде (15 мл) добавляли Cs₂CO₃ (23,3 г, 71,6 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (6,31 г, 37,6 ммоль) и бис-(трифенилфосфин) палладий(II) дихлорид (2,51 г, 3,58 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл×3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 10/1) с получением 5-хлор-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-72c).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,59 (с, 1H), 5,33 (д, J=0,8 Гц, 1H), 5,20 (с, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,15 (с, 3H).

Стадия D. (E)-5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин (Int-72d).

К перемешиваемому раствору 5-хлор-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (6,40 г, 30,1 ммоль) в толуоле (70 мл) и воде (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (24,2 г, 75 ммоль), (E)-трет-бутилдиметил(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)оксилан (14,1 г, 45,1 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (1,44 г, 3,01 ммоль) и Pd(OAc)₂ (0,338 г, 1,505 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток гасили H₂O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=10/1) с получением (E)-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (Int-72d).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,60 (с, 1H), 6,51 (д, J=16,0 Гц, 1H), 6,25 (тд, J=6,9, 15,8 Гц, 1H), 5,30 (д, J=3,1 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 3,76 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,48 (кв, J=6,3 Гц, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия E. 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (Int-72e).

К перемешиваемому раствору (E)-5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-метил-3-нитро-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридина (7,00 г, 19,3 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd-C (2,06 г, 19,3 ммоль, 10 мас.%) в атмосфере N₂ и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере H₂ (1,054 кг/см² (15 psi)). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 3/1) с получением 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (Int-72e).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,85 (с, 1H), 3,65-3,54 (м, 4H), 3,07-2,88 (м, 1H), 2,57 (уш. т, J=7,4 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,61-1,54 (м, 4H), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 6H), 0,87 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия F. N-((5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-72f).

К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (3,00 г, 14,4 ммоль) в THF (40 мл) добавляли оксалилдихлорид (1,26 мл, 14,4 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Затем смесь охлаждали до 20°C и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в THF (50 мл) и добавляли 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-амин (Int-72e, 4,83 г, 14,4 ммоль) в THF (40 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-30% петролейный эфир/EtOAc) с получением N-((5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-72f).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,70 (с, 1H), 9,44 (уш. с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,66 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,22 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 2,64 (уш. т, J=7,2 Гц, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,66-1,59 (м, 4H), 1,25 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия G. 1-(5-(4-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиродо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-72g).

К перемешиваемому раствору N-((5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дхлор-5-фторникотинамида (Int-72f, 5,00 г, 8,75 ммоль) в THF (500 мл) добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (17,5 мл, 17,5 ммоль) (1 М раствор THF) при 0°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле

(DCM/MeOH = 10/1) с получением 1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-72g).

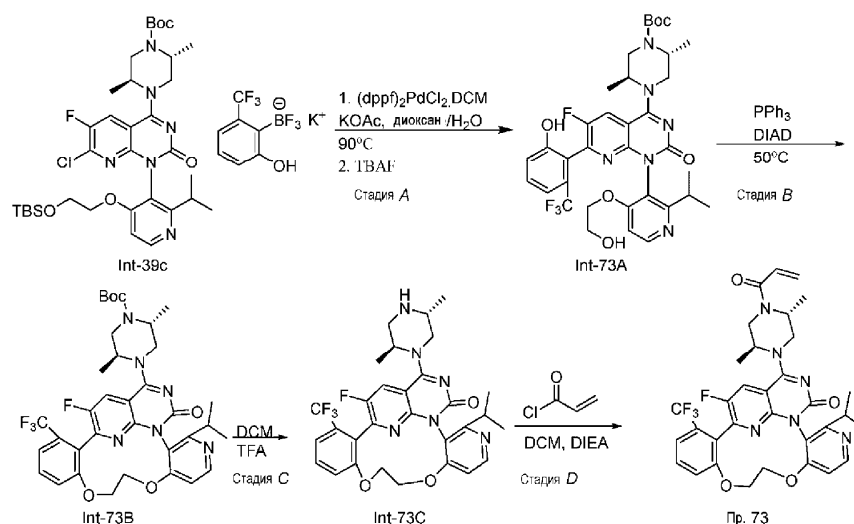
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,50 (с, 2H), 3,66 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,74-2,63 (м, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,71-1,62 (м, 4H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

Стадия Н. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-72h).

К перемешиваемому раствору 1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-72g, 1,15 г, 2,15 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли DIEA (1,88 мл, 10,8 ммоль) и POCl₃ (1,40 мл, 15,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в MeCN (20 мл). DIEA (1,13 мл, 6,45 ммоль) и (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,507 г, 2,37 ммоль) добавляли в реакционную смесь при 25°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-72h).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,44 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,77 (уш. д, J=7,4 Гц, 1H), 5,10-4,74 (м, 1H), 4,61-4,27 (м, 1H), 4,05-3,70 (м, 3H), 3,65 (уш. т, J=5,5 Гц, 2H), 3,60-3,38 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 2H), 2,61-2,43 (м, 1H), 1,93 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,73-1,62 (м, 4H), 1,49 (с, 9H), 1,40 (уш. с, 3H), 1,24-1,16 (м, 6H), 1,12-1,02 (м, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Пример 73. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-17-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-73A).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,10 г, 0,14 ммоль), добавляли диоксан (1,5 мл). Добавляли калий трифтор(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)борат (Int-30, 57 мг, 0,21 ммоль) и ацетат калия (56 мг, 0,57 ммоль), затем воду (0,25 мл). Через смесь барботировали аргон в течение 3 мин. Добавляли комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (12 мг, 0,014 ммоль) и через смесь барботировали аргон. Смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч и затем давали охладиться до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли THF (1,5 мл), затем TBAF (1,0 M в THF, 0,35 мл, 0,35 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) градиент в гексанах) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-

диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-73a).

MS (ESI) m/z: 717 [M+H]⁺.

Стадия В. Int-73b.

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-6-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-73a, 69 мг, 0,096 ммоль) и THF (3,9 мл), добавляли трифенилфосфин (63 мг, 0,24 ммоль) и затем диизопропил азодикарбоксилат (37 мкл, 0,19 ммоль). Затем смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% градиент 3:1 этилацетат:этанол градиент в гексанах) с получением Int-73b.

MS (ESI) m/z: 699 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-73с.

В колбу, содержащую Int-73b (33 мг, 0,047 ммоль), добавляли дихлорметан (1,5 мл) и затем TFA (0,50 мл). Смесь нагревали до 45°C в течение 1 ч. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и переносили на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z: 599 [M+H]⁺.

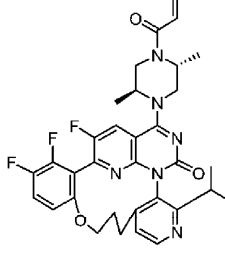
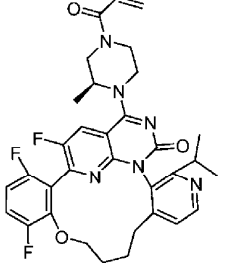
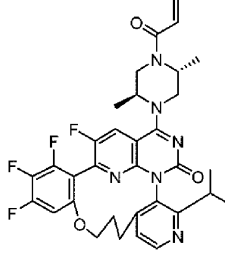
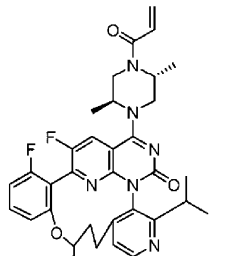
Стадия D. 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-17-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододecin-4-он (пример 73).

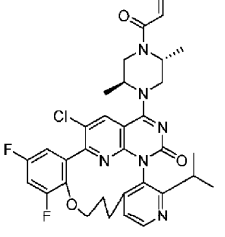
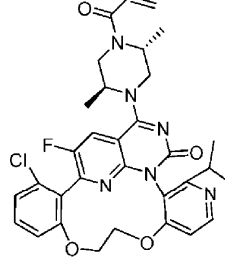
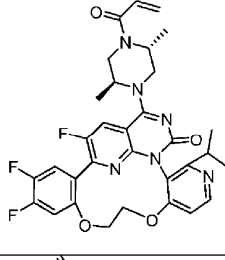
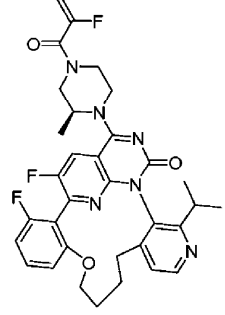
В колбу, содержащую Int-73с (28 мг, 0,047 ммоль), добавляли дихлорметан (1,5 мл), затем основание Хунига (31 мкл, 0,18 ммоль) и затем акрилоилхлорид (7,6 мкл, 0,094 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах, с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-17-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододecin-4-она (пример 73).

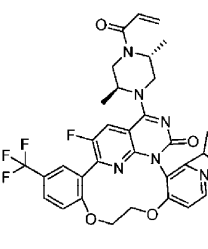
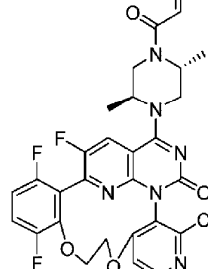
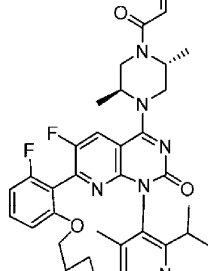
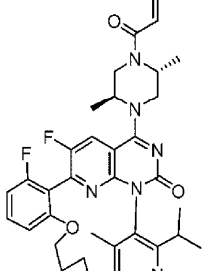
MS (ESI) m/z: 653 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=20,4, 9,0 Гц, 1H), 7,72 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,08 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=46,9, 16,6, 10,3 Гц, 1H), 6,19 (дд, J=16,7, 6,8 Гц, 1H), 5,76 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,87 (с, 0,5H), 4,81-4,48 (м, 5H), 4,25 (т, J=13,2 Гц, 1,5H), 3,94-3,84 (м, 1,5H), 3,70 (д, J=14,0 Гц, 0,5H), 3,53 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,07 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 1,52-1,35 (м, 6H), 1,19 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,92 (т, J=5,7 Гц, 3H).

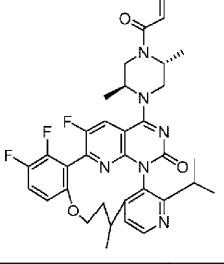
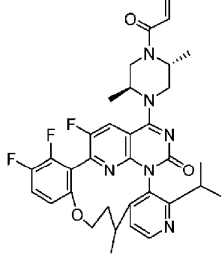
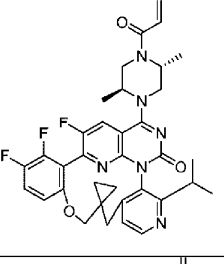
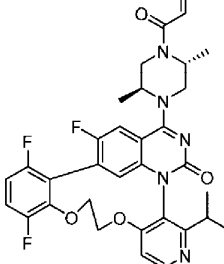
Примеры 74-92 получали способом, аналогичным способу примера 73. В примерах 74, 76-78, 80-82, 90 и 91, вместо DIAD на стадии В использовали DBAD. В примере 85 2-фторакриловую кислоту и ТЗР использовали вместо акрилоилхлорида на стадии D.

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
74		20-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенодипиримидо[4,5- <i>e</i> :1',6'- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазаацклодецин-4-он	636
75		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазаацклодецин-4-он	601
76		17-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазаацклодецин-4-он	617
77		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,16,17,20-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазаацклодецин-4-он	637

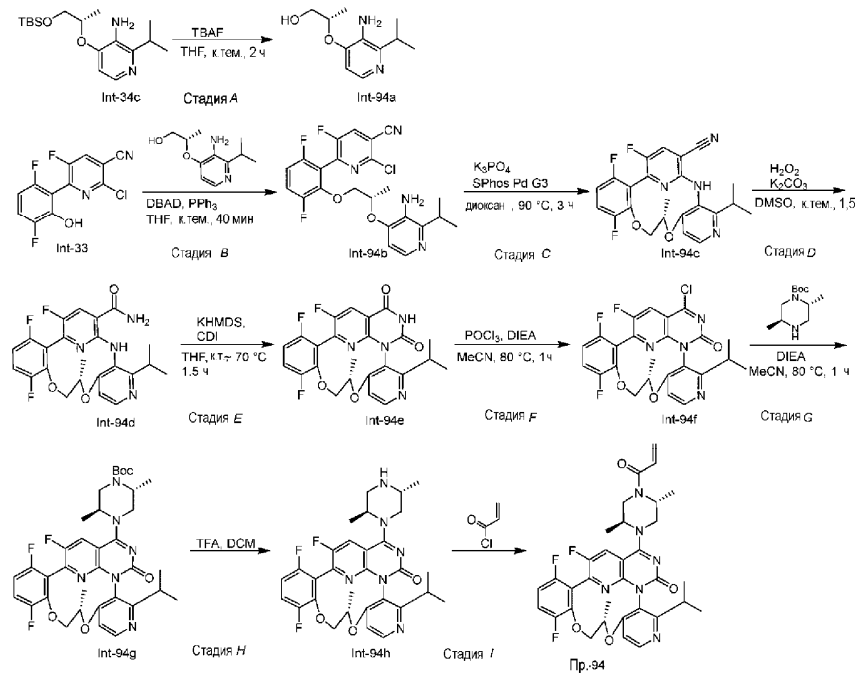
78		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклододecin-4-он	619
79		15,18,21-трифтор-2-[(2 <i>S</i>)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	619
80		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-15,16,17,20-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклододecin-4-он	637
81		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-12-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклододecin-4-он (одиночный энантиомер, абсолютная конфигурация метила неизвестна)	615

82		20-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,16-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	635
83		17-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклодецин-4-он	619
84		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-15,16,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклодецин-4-он	621
85		18,21-дифтор-2-[(2 <i>S</i>)-4-(2-фторпроп-2-еноил)-2-метилпиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-этенопиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	619

86		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-16-(трифторметил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклодецин-4-он	653
87		6-хлор-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-энопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклодецин-4-он	613
88		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-19,22-дифтор-24-метил-7-(пропан-2-ил)-11,12,13,14-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,20-эно-6,10-(метено)пиримидо[1,6- <i>k</i>][1,8,11,13]бензоксатриазациклогексадец ин-4-он	629
89		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-19,22-дифтор-24-метил-7-(пропан-2-ил)-11,12,13,14-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,20-эно-6,10-(метено)пиримидо[1,6- <i>k</i>][1,8,11,13]бензоксатриазациклогексадец ин-4-он (Атропоизомер примера 88)	629

90		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17,20-трифтор-10-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиациклодецин-4-он (Диастереомер примера 91)	633
91		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17,20-трифтор-10-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиациклодецин-4-он (Диастереомер примера 90)	633
92		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16',17',20'-трифтор-6'-(пропан-2-ил)-4' <i>H</i> ,10' <i>H</i> ,12' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,11'-[13]окса[3,5,7,19]тетрааза[1,18]этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиациклодецин]-4'-он	645
93		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,4,7]бензодиоксациклодецин-4-он	620

Пример 94. (1*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4*H*-1,18-этенопиридо[4,3-*e*]пиримидо[1,6-*g*][1,4,7,9]бензодиоксадиациклодецин-4-он.



Стадия А. (S)-2-((3-Амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ол (Int-94a).

К смеси (S)-4-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)окси)-2-изопропилпиридин-3-амина (1,0 г, 3,1 ммоль) в THF (6,0 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF, 6,2 мл, 6,2 ммоль) при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-90% этилацетат в петролейном эфире) с получением (S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ола (Int-94a) в виде твердого вещества.

MS (ESI) m/z: 211 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 7,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,64-4,56 (м, 1H), 3,78-3,68 (м, 2H), 3,19 (с, 1H), 1,33 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,25 (дд, J=1,2, 6,6 Гц, 6H).

Стадия В. 6-(2-((S)-2-((3-Амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропокси)-3,6-дифторфенил)-2-хлор-5-фторникотинонитрил (Int-94b).

К смеси 2-хлор-6-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-5-фторникотинонитрила (0,70 г, 2,5 ммоль) в THF (15 мл) добавляли (S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропан-1-ол (Int-94a, 0,52 г, 2,5 ммоль) и трифенилфосфин (1,3 г, 4,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли смесь ди-трет-бутил азодикарбоксилата (1,1 г, 4,9 ммоль) в THF (5,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Через 40 мин, смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (40% MeCN в воде) с получением 6-(2-((S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропокси)-3,6-дифторфенил)-2-хлор-5-фторникотинонитрила (Int-94b).

MS (ESI) m/z: 477 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,09 (уш. с, 1H), 7,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,60 (уш. с, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,44 (уш. д, J=10,7 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=7,3, 10,7 Гц, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,23 (д, J=2,4 Гц, 3H), 1,22-1,20 (м, 3H).

Стадия С. Int-94c.

К смеси 6-(2-((S)-2-((3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)окси)пропокси)-3,6-дифторфенил)-2-хлор-5-фторникотинонитрила (Int-94b, 0,29 г, 0,61 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли фосфат калия, трехосновной (0,20 г, 0,92 ммоль) и SPhos Pd G3 (48 мг, 0,061 ммоль) при комнатной температуре в перчаточном боксе. Смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением Int-94c.

MS (ESI) m/z: 441 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (уш. д, J=6,7 Гц, 1H), 6,83 (дд, J=3,5, 8,2 Гц, 1H), 6,65 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 4,88-4,81 (м, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,37 (с, 1H), 1,42 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,33 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия D. Int-94d.

К смеси Int-94c (0,33 г, 0,75 ммоль) в DMSO (5,0 мл) добавляли карбонат калия (0,52 г, 3,8 ммоль) и пероксид водорода (30% в воде, 0,38 мл, 3,8 ммоль) при комнатной температуре. Через 1,5 ч смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором сульфита натрия (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-45% этилацетат в петролейном эфире) с получением Int-94d.

MS (ESI) m/z: 459 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,04 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,93 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,4 Гц, 1H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия E. Int-94e.

К смеси Int-94d (0,25 г, 0,55 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (0,44 г, 2,2 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин, добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,10 г, 0,65 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением Int-94e.

MS (ESI) m/z: 485 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (уш. дд, J=1,4, 5,0 Гц, 1H), 7,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,97 (дт, J=3,5, 8,8 Гц, 1H), 5,07-5,01 (м, 1H), 4,49 (уш. с, 1H), 4,16 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 1,31 (дд, J=4,1, 6,6 Гц, 6H), 0,96 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия F. Int-94f.

К смеси Int-94e (0,10 г, 0,21 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (72 мкл, 0,41 ммоль) и оксихлорид фосфора (29 мкл, 0,31 ммоль) при комнатной температуре. Затем

смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение Int-94f перенесли на следующую стадию без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 503 [M+H]⁺.

Стадия G. Int-94g.

К смеси Int-94f (0,10 г, 0,20 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,86 ммоль) и (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (64 мг, 0,30 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC (на силикагеле, с этилацетатом в качестве элюента) с получением Int-94g.

MS (ESI) m/z: 681 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,98 (уш. д, J=3,1 Гц, 1H), 5,04-4,98 (м, 1H), 4,84-4,73 (м, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,60-4,44 (м, 2H), 4,20-4,15 (м, 1H), 3,89-3,84 (м, 1H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,06 (с, 1H), 1,59 (уш. д, J=6,4 Гц, 3H), 1,52 (уш. д, J=7,0 Гц, 9H), 1,38 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,24-1,22 (м, 3H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Стадия H. Int-94h.

К смеси Int-94g (50 мг, 0,073 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного Int-94h, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z: 581 [M+H]⁺.

Стадия I. (11S)-2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он (пр-94).

К смеси Int-94h (42 мг, 0,072 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (50 мкл, 0,29 ммоль) и акрилоилхлорид (20 мкл, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN; с получением (11S)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-она (пр.-94).

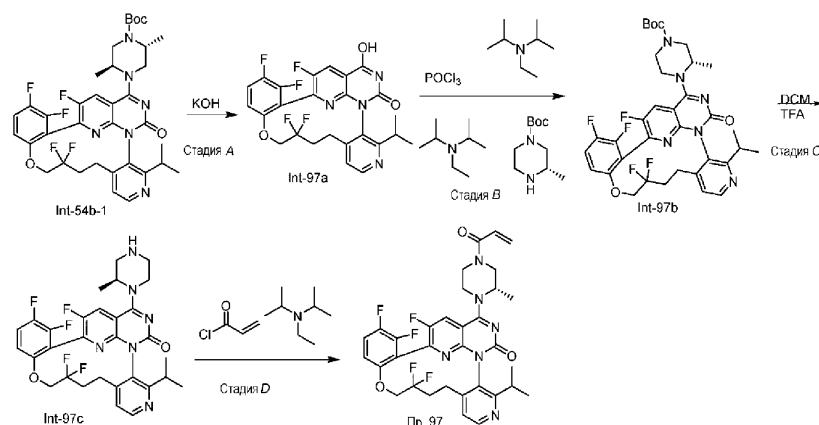
MS (ESI) m/z: 635 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=8,7, 17,2 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,07 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,97 (уш. д, J=3,4 Гц, 1H), 6,93-6,74 (м, 1H), 6,29 (ддд, J=1,7, 5,8, 16,6 Гц, 1H), 5,83 (т, J=11,1 Гц, 1H), 5,04-4,90 (м, 2H), 4,84-4,67 (м, 1H), 4,64-4,36 (м, 2H), 4,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,95-3,74 (м, 1H), 3,69 (уш. д, J=14,0 Гц, 1H), 3,37-3,32 (м, 1H), 3,10-3,03 (м, 1H), 1,58 (дд, J=7,0, 8,9 Гц, 3H), 1,51-1,42 (м, 3H), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,02 (дд, J=4,9, 6,7 Гц, 3H).

Примеры 95 и 96 получали способом, аналогичным способу примера 94 с использованием соответствующим образом замещенных предшественников пиридина.

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
95		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-он	619
96		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,19-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-4 <i>H</i> -1,17-этенопиридо[4,3- <i>d</i>]пиримидо[1,6- <i>f</i>][1,6,8]бензоксадиазациклоундесин-4-он	587

Пример 97. 12,12,17,18,21-Пентафтор-2-[(2*S*)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4*H*-1,19-(этандилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*g*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он.



Стадия А. Int-97а.

В колбу, содержащую Int-54b-1 (150 мг, 0,210 ммоль), добавляли метанол (1,0 мл) и затем гидроксид калия (1,0 М в метаноле, 0,63 мл, 0,63 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и герметизированный реакционный сосуд вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 16 ч. Через 16 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Погашенную полученную смесь трижды экстрагировали смесью хлороформ:изопропанол (3:1 смесь, 3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением Int-97а.

MS (ESI) *m/z*: 519 [M+H]⁺.

Стадия В. Int-97b.

Колбу, содержащую Int-97а (40 мг, 0,077 ммоль), вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. Ацетонитрил (0,40 мл), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (21 мкл, 0,12 ммоль) и фосфорил трихлорид (9,0 мкл, 0,10 ммоль) добавляли в реакционный сосуд и полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали до суха при пониженном давлении. Полученную смесь растворяли в ацетонитриле (0,40 мл). К реакционной смеси добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (69 мкл, 0,39 ммоль) с последующим добавлением трет-бутил (*S*)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (23 мг, 0,12 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл). Разбавленную полученную смесь три раза промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентри-

ровали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в дихлорметане) с получением Int-97b.

MS (ESI) m/z: 701 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-97с.

Флакон, содержащий Int-97b (39 мг, 0,056 ммоль), вакуумировали и заполняли азотом из баллона. В реакционный сосуд добавляли дихлорметан (0,60 мл), затем добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (0,20 мл, 2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 24°C. Через 1,5 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подвергали однократной азеотропной перегонке с толуолом (1 мл). Полученный остаток (Int-97с) использовали непосредственно на следующей стадии без очистки или характеристики.

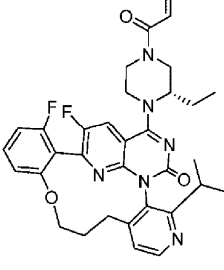
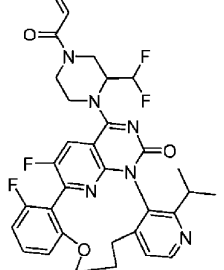
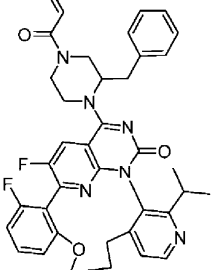
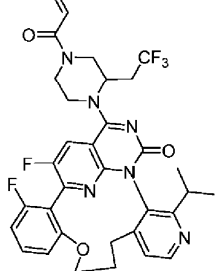
Стадия D. 12,12,17,18,21-Пентафтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-g][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он (пример 97).

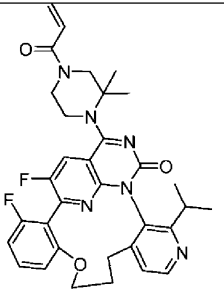
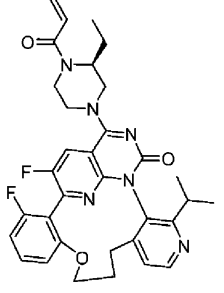
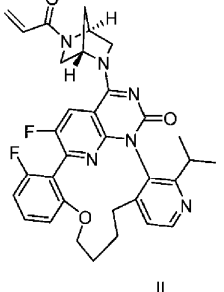
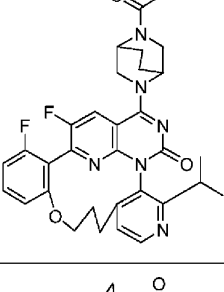
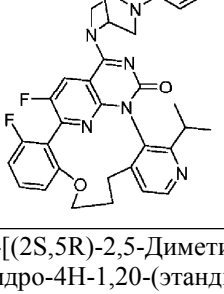
Колбу, содержащую Int-97с (53 мг, 0,056 ммоль) и дихлорметан (0,30 мл), охлаждали до 0°C. В реакционный сосуд добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (50 мкл, 0,28 ммоль) и акрилоилхлорид (7,0 мкл, 0,084 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Через 1 ч полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (50 мл). Полученную смесь трижды экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением 12,12,17,18,21-пентафтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-11][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 97).

MS (ESI) m/z: 655 [M+H]⁺.

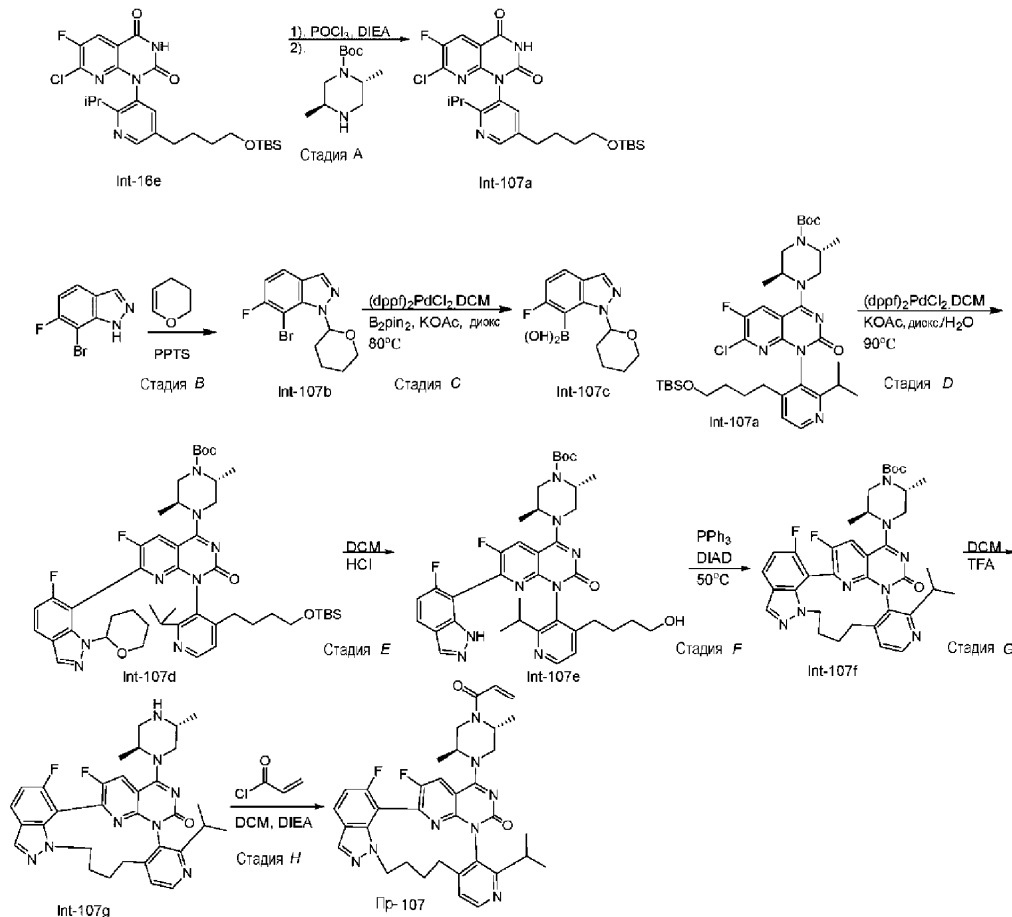
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,46 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=20,8, 9,2 Гц, 1H), 7,62 (кв, J=9,5 Гц, 1H), 7,24 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,92-6,82 (м, 1H), 6,30-6,13 (м, 1H), 5,78 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,96-4,83 (м, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 4,31-4,19 (м, 2H), 4,19-4,12 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 1H), 3,91-3,77 (м, 1H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,75-2,61 (м, 2H), 1,46-1,32 (м, 3H), 1,06 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Примеры 98-106 получали способом, аналогичным способу примера 97 с использованием Int-49d-1 и соответствующим образом замещенного пиперазина.

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
98		2-[(2 <i>S</i>)-2-этил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	601
99		2-[2-(дифторметил)-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	623
100		2-[2-бензил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	663
101		17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-2-[4-(проп-2-еноил)-2-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил]-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(этандилиден)пиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	655

102		2-[2,2-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	601
103		2-[(3 <i>S</i>)-3-этил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	601
104		18,21-дифтор-6-(пропан-2-ил)-2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(проп-2-еноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,19-этенопиридо[4,3- <i>f</i>]пиримидо[1,6- <i>h</i>][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он	599
105		17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-2-[5-(проп-2-еноил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	599
106		17,20-дифтор-4-оксо-6-(пропан-2-ил)-2-[5-(проп-2-еноил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил]-11,12-дигидро-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-этенопиридо[4,3- <i>e</i>]пиримидо[1,6- <i>g</i>][1,7,9]бензоксадиазациклодецин-4-он	599

Пример 107. 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-19,22-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4*H*-1,20-(этанндилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триаза-циклотридецино[5,6,7-*hi*]индазол-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107a).

В колбу, содержащую 1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-16e, 0,16 мг, 0,30 ммоль) в ацетонитриле (2,00 мл), добавляли DIEA (0,10 мл, 0,60 ммоль) и оксихлорид фосфора (0,034 мл, 0,36 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь сушили под вакуумом в течение 15 мин. К этой смеси добавляли ацетонитрил (2,0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли DIEA (0,21 мл, 1,2 ммоль) и затем смесь трет-бутил (2*R*,5*S*)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (77 мг, 0,362 ммоль) в ацетонитриле (0,50 мл). Через 30 мин смесь гасили холодной водой и затем добавляли этилацетат. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны и смесь 3:1 этилацетата:этанол) с получением трет-бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-107a).

MS (ESI) *m/z*: 717 [M+H]⁺.

Стадия В. 7-Бром-6-фтор-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол (Int-107b).

В колбу, содержащую 7-бром-6-фтор-1*H*-индазол (1,0 г, 4,7 ммоль) в дихлорметане (10 мл), добавляли пиридиний *p*-толуолсульфонат (117 мг, 0,465 ммоль), затем 3,4-дигидро-2*H*-пиран (0,85 мл, 9,3 ммоль). Добавляли ацетонитрил (2 мл) и смесь перемешивали в течение 48 ч. Через 48 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением 7-бром-6-фтор-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазола (Int-107b).

MS (ESI) *m/z*: 299 [M+H]⁺.

Стадия С. (6-Фтор-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-7-ил)бороновая кислота (Int-107c).

В колбу, содержащую 7-бром-6-фтор-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол (Int-107b, 0,50 г, 1,7 ммоль), добавляли бис-(пинаколато)диборон (0,64 г, 2,5 ммоль), ацетат калия (0,49 г, 5,0 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (72 мг, 0,089 ммоль) и диоксаном (8,3 мл). Флакон продували азотом посредством подповерхностного барботажа и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Через 16 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением (6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-7-ил)бороновой кислоты (Int-107с).

MS (ESI) m/z: 265 [M+H]⁺.

Стадия Р. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107d).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107а, 70 мг, 0,098 ммоль), добавляли (6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-7-ил)бороновую кислоту (Int-107с, 31 мг, 0,12 ммоль) комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладийдихлорид с дихлорметаном (8,0 мг, 9,8 мкмоль), ацетат калия (38 мг, 0,39 ммоль) и диоксан (0,80 мл) и воду (0,20 мл). Флакон продували азотом посредством подповерхностного барботажа и затем нагревали до 90°C в течение 18 ч. Через 18 ч смесь разбавляли этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь перенесли на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

Стадия Е. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-1Н-индазол-7-ил)-1-(4-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107е).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(6-фтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107d, 88 мг, 0,098 ммоль), добавляли дихлорметан (0,5 мл), затем HCl (4М в воде, 30 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Через 45 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. К смеси добавляли дихлорметан и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Этот процесс повторяли еще два раза. Полученное масло перенесли на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

Стадия F. Int-107f.

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(6-фтор-1Н-индазол-7-ил)-1-(4-(4-гидроксибутил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-107е, 29 мг, 0,041 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (1,7 мл), диизопропил азодикарбоксилат (16 мкл, 0,083 ммоль) и трифенилфосфин (27 мг, 0,10 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 3 ч. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и растворитель концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением Int-107f.

MS (ESI) m/z: 685 [M+H]⁺.

Стадия G. Int-107g.

В колбу, содержащую Int-107f (15 мг, 0,022 ммоль), добавляли дихлорметан (1,0 мл), затем трифторуксусную кислоту (0,043 мл, 0,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Int-107g, который использовали без дополнительной очистки или характеристики.

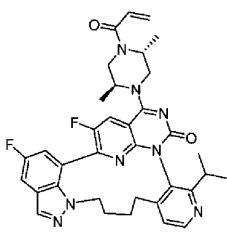
Стадия Н. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-19,22-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,20-(этанндилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазацикло-тридецино[5,6,7-hi]индазол-4-он (пример 107).

Колбу, содержащую неочищенное Int-107g (15 мг, 0,026 ммоль) и дихлорметан (1,7 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18 мкл, 0,10 ммоль) и затем акрилоилхлорид (2,3 мкл, 0,028 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Через 30 ми смеси давали нагреться до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле 0-10% MeOH/DCM с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-19,22-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,20-(этанндилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазацикло-тридецино[5,6,7-hi]индазол-4-она (пример 107).

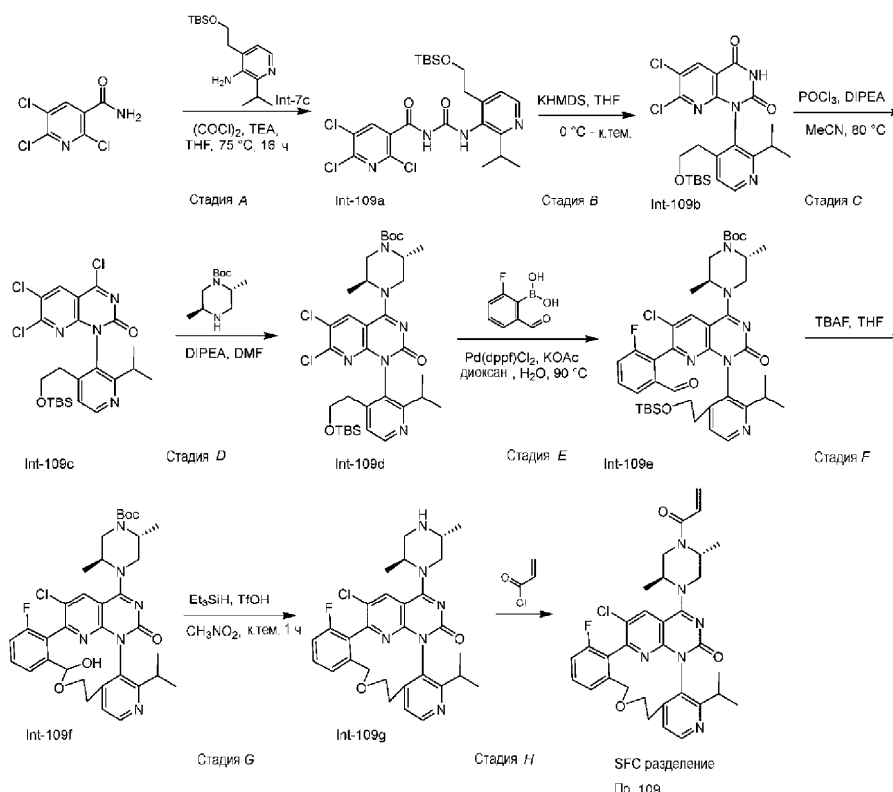
MS (ESI) m/z: 639 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,43-8,36 (м, 2H), 8,17 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 7,21-7,13 (м, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,31-5,99 (м, 2H), 5,85 (д, J=10,5 Гц, 1H), 4,99-4,82 (м, 1H), 4,47-4,32 (м, 1H), 4,21 (д, J=19,8 Гц, 1H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 1H), 3,84-3,76 (м, 1H), 2,81-2,72 (м, 1H), 2,50-2,46 (м, 2H), 1,85-1,74 (м, 1H), 1,74-1,61 (м, 1H), 1,39 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,31-1,23 (м, 4H), 1,21-1,17 (м, 2H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Пример 108 получали способом, аналогичным способу примера 107 с использованием соответствующим образом замещенного фториндазола.

Пр. No.	Структура	Название соединения	[M+H] ⁺ Найдено
108		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18,22-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4 <i>H</i> -1,20-(этандилиден)пиридо[4',3':12,13]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазаиклотридецин o[5,6,7- <i>hi</i>]индазол-4-он	639

Пример 109. 20-Хлор-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-энопиридо[3,4-*e*]пиримидо[6,1-*c*][9.2.4]бензоксадиазациклододecin-4(13*H*)-он.



Стадия А. N-((4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-109a).

К перемешиваемой смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (1,0 г, 4,4 ммоль) в тетрагидрофуране (18 мл) добавляли оксалилдихлорид (0,43 мл, 4,9 ммоль). Смесь затем нагревали до 65°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Через 30 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли дихлорметан (10 мл). Полученную смесь добавляли к смеси 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-амина (Int-7c, 1,3 г, 4,4 ммоль) в DCM (10 мл) в одной порции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь затем гасили насыщенным соевым раствором (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (60 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире) с получением N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (Int-109a).

MS (ESI) *m/z*: 547 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ: 8,40 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,29 (д, J=4,9 Гц, 1H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,42-3,35 (м, 1H), 2,92 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия В. 1-(4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (Int-109b).

Смесь N-((4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (Int-109a, 1,2 г, 2,2 ммоль) в THF (8,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли калий

бис-(триметилсилил)амид (1,0 М в THF, 4,4 мл, 4,4 ммоль), смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-109b).

MS (ESI) m/z: 509 [M+H]⁺.

Стадии С и D. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-109d).

К смеси 1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-109b, 1,0 г, 2,0 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,4 мл, 20 ммоль) и затем оксихлорид фосфора (0,37 мл, 3,9 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Через 30 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры. Добавляли (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,98 г, 3,9 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-109d).

MS (ESI) m/z: 706 [M+H]⁺.

Стадия E. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-109e).

К смеси (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-109d, 300 мг, 0,425 ммоль), ацетата калия (209 мг, 2,13 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (35 мг, 0,043 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и воде (0,30 мл) добавляли (2-фтор-6-формилфенил)бороновую кислоту (93 мг, 0,55 ммоль) и смесь нагревали до 90°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Через 30 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь гасили водой (5,0 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-60% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-109e).

MS (ESI) m/z: 793 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9,87-9,74 (м, 1H), 8,52-8,42 (м, 1H), 8,37 (дд, J=1,4, 5,0 Гц, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,78-7,68 (м, 1H), 7,58-7,44 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 4,98 (уш. д, J=19,5 Гц, 1H), 4,50-4,28 (м, 2H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,85 (уш. с, 1H), 3,72-3,57 (м, 3H), 2,83-2,64 (м, 1H), 2,58-2,45 (м, 2H), 1,52 (с, 12H), 1,31-1,25 (м, 3H), 1,18-1,15 (м, 3H), 0,99-0,91 (м, 3H), 0,85-0,82 (м, 9H), -0,02 - -0,09 (м, 6H).

Стадия F. Int-109f.

Смесь (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-109e, 220 мг, 0,277 ммоль) в THF (3,0 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 М в THF, 0,56 мл, 0,56 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем смесь гасили водой (5,0 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ЖХСД с обращенной фазой (C18, градиент 0-60% ацетонитрила в воде с 0,5% модификатора TFA) с получением Int-109f.

MS (ESI) m/z: 679 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 9,80 (д, J=18,4 Гц, 1H), 8,65-8,46 (м, 2H), 7,86-7,40 (м, 4H), 4,99 (уш. с, 1H), 4,46 (уш. с, 2H), 4,01 (уш. с, 1H), 3,90-3,73 (м, 2H), 3,73-3,53 (м, 2H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,16-2,88 (м, 1H), 2,86-2,55 (м, 2H), 1,51 (с, 12H), 1,31-1,24 (м, 6H), 1,13-1,05 (м, 3H).

Стадия G. Int-109g.

К смеси Int-109f (0,10 г, 0,15 ммоль) в CH_3NO_2 (12 мл) добавляли трифторметансульфокислоту (0,13 мл, 1,5 ммоль) и триэтилсилан (0,24 мл, 1,5 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-109g, которое использовался на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 563 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

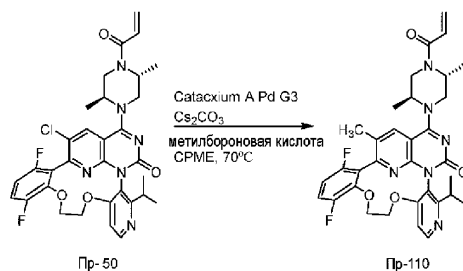
Стадия H. 20-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиациклододецин-4(13Н)-он (пример 109).

К смеси Int-109g (60 мг, 0,11 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DIEA (0,056 мл, 0,32 ммоль) и акрилоилхлорид (17 мкл, 0,21 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью пластины для препаративной TLC (7% MeOH в DCM на силикагеле. Затем смесь разделяли с помощью препаративной SFC, колонка F, условия: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH, с получением пика 1, 20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиациклододецин-4(13Н)-он (пример 109) в виде отдельного атропоизомера.

MS (ESI) m/z: 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8,47 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,36 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,24 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,95-6,73 (м, 1H), 6,35-6,24 (м, 1H), 5,83 (дт, $J=1,8$, 10,7 Гц, 1H), 5,11-4,92 (м, 1H), 4,82-4,59 (м, 1H), 4,43-3,90 (м, 4H), 3,81-3,57 (м, 3H), 3,39-3,31 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,51-2,44 (м, 2H), 1,62 (уш. т, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,52-1,43 (м, 3H), 1,24 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,03 (уш. т, $J=3,4$ Гц, 3H).

Пример 110. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-20-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиоксадиациклододецин-4-он.

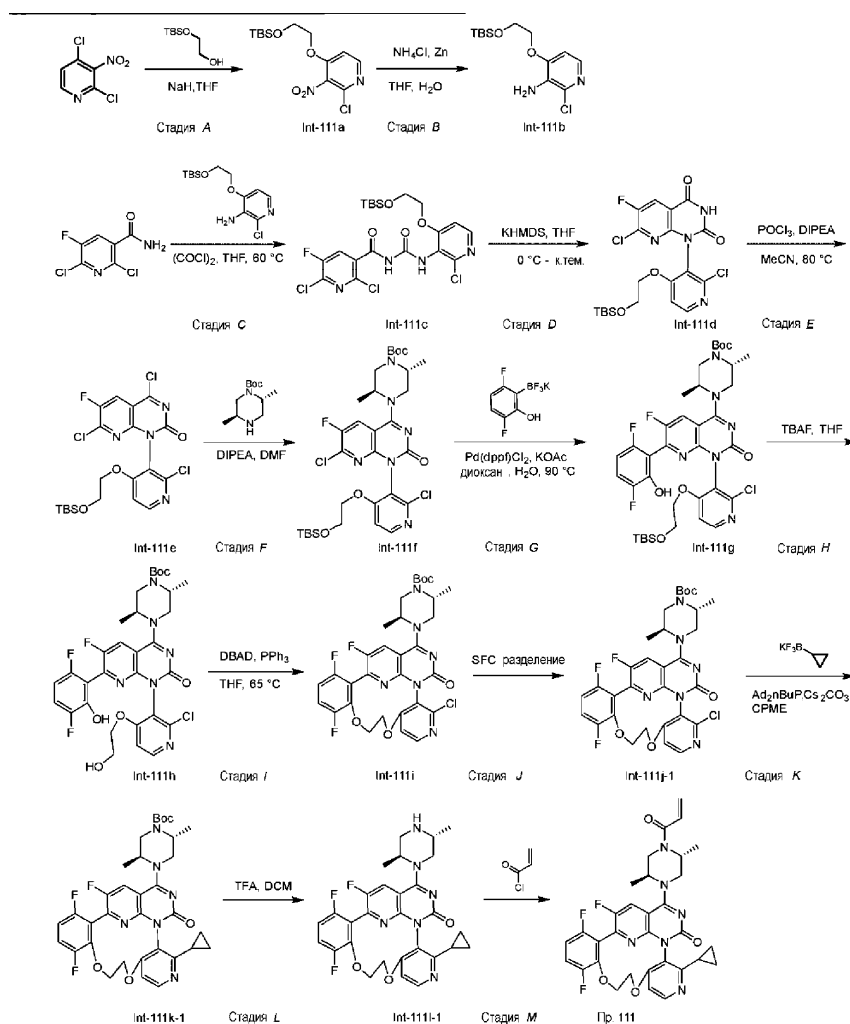


Колбу, содержащую 20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]-бензодиоксадиациклододецин-4-он (пример 50) (50 мг, 0,78 ммоль), метилбороновую кислоту (14 мг, 0,24 ммоль) и Catakxiium A Pd G3 (6,0 мг, 0,078 ммоль), вакуумировали и заполняли азотом три раза. Добавляли циклопентилметилэфир (0,40 мл) и водный раствор карбоната цезия (1,5 М в H_2O , 0,16 мл, 0,24 ммоль). Затем смесь нагревали до 70°C в течение 3 ч. Через 3 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Затем смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-20-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиоксадиациклододецин-4-она (пример 110).

MS (ESI) m/z: 617 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ : 8,42 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=11,1$, 9,3, 5,3 Гц, 1H), 6,97 (тд, $J=8,9$, 3,6 Гц, 1H), 6,89 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J=16,8$, 10,6 Гц, 0,5H), 6,71 (дд, $J=16,7$, 10,6 Гц, 0,5H), 6,24 (дд, $J=16,7$, 4,1, 2,2 Гц, 1H), 5,75 (тд, $J=10,2$, 2,3 Гц, 1H), 4,99 (д, $J=8,1$ Гц, 0,5H), 4,85-4,72 (м, 1H), 4,67-4,59 (м, 2,5H), 4,58-4,42 (м, 1H), 4,34 (д, $J=13,8$ Гц, 0,5H), 4,27-4,19 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,84-3,67 (м, 1H), 3,59 (дд, $J=18,2$, 14,1, 3,9 Гц, 1H), 3,27 (дд, $J=13,7$, 4,1 Гц, 0,5H), 3,16 (пд, $J=6,7$, 3,7 Гц, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,56-1,41 (м, 6H), 1,24 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,00 (дд, $J=6,8$, 2,8 Гц, 3H).

Пример 111. 6-Циклопропил-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11,12-дигидро-4Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиоксадиациклододецин-4-он.



Стадия А. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридин (Int-111a).

К смеси 2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этанола (50,3 г, 285 ммоль) в THF (150 мл) 0 °С добавляли NaH (60% дисперсия в минеральном масле, 15,5 г, 389 ммоль). Через 30 мин смесь добавляли по каплям к смеси 2,4-дихлор-3-нитропиридина (50 г, 0,26 моль) в THF (150 мл) и смесь выдерживали при 0 °С в течение 30 мин. Через 30 мин смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридина (Int-111a).

MS (ESI) m/z: 333 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,28 (д, J=5,87 Гц, 1H), 7,00 (д, J=5,87 Гц, 1H), 4,22 (т, J=4,65 Гц, 2H), 3,91 (т, J=4,65 Гц, 2H), 0,82 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия В. 4-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-111b).

К смеси 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлор-3-нитропиридина (10 г, 30 ммоль) в THF (90 мл) при 0 °С добавляли смесь порошка цинка (15,7 г, 240 ммоль) и хлорида аммония (25,7 г, 481 ммоль) в воде (20 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 15 ч. Через 15 ч смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл). Затем фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Органический слой затем сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-25% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-111b).

MS (ESI) m/z: 303 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,64 (д, J=5,38 Гц, 1H), 6,61 (д, J=5,38 Гц, 1H), 4,03-4,07 (м, 2H), 3,99 (уш. с, 2H), 3,89-3,92 (м, 2H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия С. N-((4-(2-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамид (Int-111c).

К смеси 2,6-дихлор-5-фторникотинамида (5,0 г, 24 ммоль) в THF (60 мл) добавляли оксалилдихлорид (2,3 мл, 26 ммоль, 2 М в дихлорметане) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 60°C в течение 30 мин. Через 30 мин, смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли THF (60 мл) и затем 4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-амин (Int-111b, 7,25 г, 23,9 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин смесь гасили водой (100 мл), доводили до pH ~8 бикарбонатом натрия и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением N-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (Int-111c).

MS (ESI) m/z: 537 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 9,68 (уш. с, 1H), 8,19 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,02-8,08 (м, 1H), 7,93 (д, J=7,09 Гц, 1H), 6,88 (д, J=5,87 Гц, 1H), 4,13-4,16 (м, 2H), 3,93 (т, J=4,77 Гц, 2H), 0,81 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Стадия D. 1-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-111d).

К смеси N-((4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дихлор-5-фторникотинамида (2,0 г, 3,7 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (1,0 м в THF, 7,4 мл, 7,4 ммоль). Затем смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем смесь гасили водой (20 мл), доводили до pH ~8 бикарбонатом натрия и затем экстрагировали EtOAc (3×70 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-111d).

MS (ESI) m/z: 501 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,41 (д, J=5,87 Гц, 2 H), 8,21 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=5,87 Гц, 1H), 4,12-4,17 (м, 2H), 3,77-3,85 (м, 2H), 0,76 (с, 9H), -0,07 (с, 3H), -0,11 (с, 3H).

Стадия E. 1-(4-(2-(трет-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-111e).

К смеси 1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,4 г, 2,8 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,5 мл, 14 ммоль) и оксихлорид фосфора (0,52 мл, 5,6 ммоль). Затем смесь нагревали до 80°C в течение 30 мин. Смеси затем давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-111e), который использовали без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z: 519 [M+H]⁺.

Стадия F. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-111f).

К смеси 1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-4,7-дихлор-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (18,7 г, 35,9 ммоль) в MeCN (180 мл) в атмосфере азота добавляли N,N-диизопропилэтиламин (6,3 мл, 36 ммоль) и (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (11,5 г, 53,8 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Через 16 ч смесь гасили водой (20 мл), доводили до pH ~8 бикарбонатом натрия и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-111f).

MS (ESI) m/z: 697 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,96-7,89 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,16-4,89 (м, 1H), 4,81-4,48 (м, 1H), 4,36-4,29 (м, 2H), 4,29-4,09 (м, 2H), 4,08-3,97 (м, 2H), 3,96-3,91 (м, 2H), 1,68 (с, 9H), 1,48-1,36 (м, 6H), 0,92 (д, J=8,1 Гц, 9H), 0,10-0,01 (м, 6H).

Стадия G. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-(трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-

ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-111g).

К смеси (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5,0 г, 7,2 ммоль), калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторбората (Int-23c, 2,0 г, 8,6 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (0,52 г, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (15 мл) в атмосфере азота добавляли ацетат калия (3,5 г, 36 ммоль). Затем смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Через 2 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным соевым раствором (20 мл). Смесь затем экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-111g).

MS (ESI) m/z: 791 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 9,36 (уш. с, 1H), 8,61 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 1H), 5,29-4,95 (м, 1H), 4,92-4,50 (м, 2H), 4,45-4,35 (м, 2H), 4,34-4,21 (м, 2H), 4,16 (уш. с, 1H), 4,03-3,97 (м, 2H), 1,72 (с, 9H), 1,59-1,40 (м, 6H), 0,90 (д, J=4,9 Гц, 9H), 0,05 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,01 (д, J=10,8 Гц, 3H).

Стадия Н. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(2-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-111h).

К смеси (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-хлорпиридин-3-ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5,6 г, 7,1 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C добавляли тетрабутиламмоний фторид (1,0 М в THF, 14,2 мл, 14,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем смесь выливали в воду, доводили до pH ~5 водным раствором HCl (1,0н.) и экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои затем подщелачивали до pH ~8 насыщенным водным бикарбонатом натрия, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(2-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-111h).

MS (ESI) m/z: 677 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,24 (дд, J=5,9, 1,0 Гц, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 7,17 (дд, J=5,9, 3,4 Гц, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,44 (дт, J=3,4, 9,0 Гц, 1H), 4,96 (уш. с, 1H), 4,38-4,36 (м, 1H), 4,18-4,13 (м, 1H), 3,96-3,70 (м, 1H), 3,92-3,68 (м, 1H), 3,67-3,46 (м, 3H), 3,22-3,12 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,42-1,22 (м, 6H).

Стадия I. Int-111i.

К смеси (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(2-хлор-4-(2-гидроксиэтокси)пиридин-3-ил)-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (5,3 г, 7,8 ммоль) в THF (350 мл) добавляли трифенилфосфин (10,3 г, 39,1 ммоль) и ди-трет-бутил азодикарбонилат (9,0 г, 39 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом в течение 1 мин. Затем смесь нагревали до 65°C в течение 30 мин. Через 30 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире). Затем смесь дополнительно очищали с помощью ЖХСД (градиент 10-100% ацетонитрила в воде с 0,5% модификатора TFA) с получением Int-111i.

MS (ESI) m/z: 659 [M+H]⁺.

Стадия J. Int-111i-1.

Атропоизомеры Int-111i (2,0 г, 3,0 ммоль) разделяли с помощью препаративной SFC, колонка Н, условия: Подвижная фаза: А 0,1% NH₃·H₂O MeOH, с получением пика 1 в виде Int-110j-1.

MS (ESI) m/z: 659 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,29 (уш. с, 1H), 8,13 (уш. с, 1H), 7,42-7,22 (м, 2H), 7,00 (уш. с, 1H), 4,86-4,62 (м, 4H), 4,59-4,35 (м, 2H), 4,14 (уш. с, 1H), 3,85 (уш. с, 1H), 3,65 (уш. с, 1H), 3,43 (уш. с, 1H), 1,60 (уш. с, 3H), 1,51 (уш. с, 9H), 1,36 (уш. с, 3H).

Стадия К. Int-111k-1.

К смеси Int-111j-1 (0,10 г, 0,15 ммоль) в циклопентилметилом эфире (1,5 мл) в атмосфере азота добавляли калий циклопропилтрифторборат (0,22 г, 1,5 ммоль), хлор[(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2-аминофенил)]палладий(II) (10 мг, 0,015 ммоль) и водный раствор карбоната цезия (0,030 М, 20 мл, 0,61 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 15 ч. Через 15 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным соевым раствором (2 мл). Смесь затем экстраги-

рвали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью пластины для TLC (силикагель, 100% этилацетат) с получением Int-111k.

MS (ESI) m/z : 665 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,27 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 2H), 4,75-4,72 (м, 2H), 4,70-4,60 (м, 2H), 4,38-4,30 (м, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 3,87-3,65 (м, 2H), 3,47-3,31 (м, 2H), 1,97 (уш. д, $J=5,9$ Гц, 1H), 1,51 (уш. д, $J=2,7$ Гц, 9H), 1,48-1,27 (м, 6H), 1,04-0,92 (м, 4H).

Стадия L. Int-111l-1.

К смеси Int-111k-1 (28 мг, 0,042 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,0 мл, 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-111l-1, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z : 565 $[M+H]^+$.

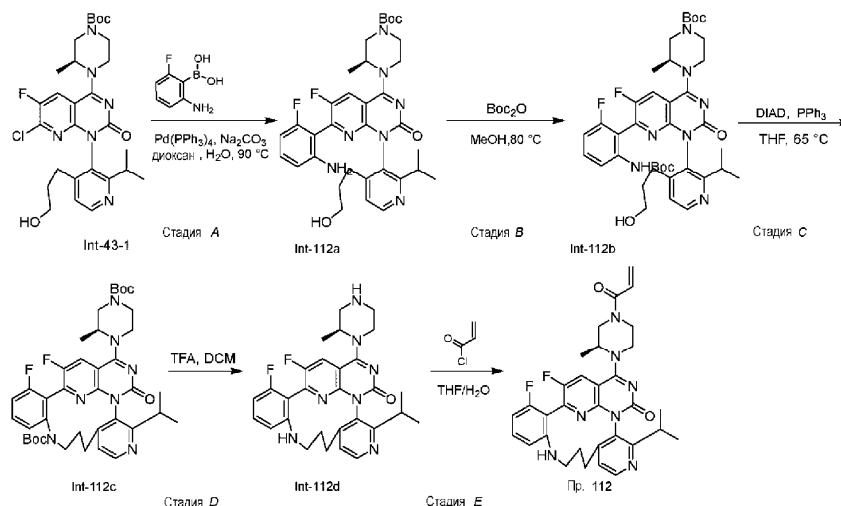
Стадия M. 6-Циклопропил-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11,12-дигидро-4H-1,18-этенотиридино[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он (пример 111).

К смеси Int-111l-1 (24 мг, 0,042 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (13 мкл, 0,076 ммоль) и акрилоилхлорид (0,40 мл, 0,076 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Через 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм×5 мкм; условия: вода (0,04% NH_3H_2O + 10 мМ NH_4HCO_3)-ACN, с получением 6-циклопропил-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17,20-трифтор-11,12-дигидро-4H-1,18-этенотиридино[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-она (пример 111).

MS (ESI) m/z : 619 $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 8,29 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 7,43-7,25 (м, 1H), 7,11-6,95 (м, 2H), 6,93-6,69 (м, 1H), 6,32-6,28 (м, 1H), 5,86-5,82 (м, 1H), 5,02 (уш. с, 1H), 4,86-4,73 (м, 3H), 4,71-4,59 (м, 2H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,21-4,12 (м, 1H), 3,96-3,76 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 2,07-1,93 (м, 1H), 1,60-1,57 (м, 3H), 1,46-1,43 (м, 3H), 1,08-0,78 (м, 4H).

Пример 112. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридино[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензотриазациклододецин-4-он.



Стадия A. (3S)-трет-Бутил 4-(7-(2-амино-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-112a).

К смеси (S)-трет-бутил 4-(7-хлор-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-43-1, 700 мг, 1,22 ммоль) в 1,4-диоксане (7,0 мл) и воде (2,0 мл) добавляли (2-амино-6-фторфенил)бороновую кислоту (377 мг, 2,43 ммоль), тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (141 мг, 0,122 ммоль) и карбонат калия (336 мг, 2,43 ммоль) в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 90°C в течение 15 ч. Через 15 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным соевым раствором (10 мл). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на си-

ликагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-амино-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-112a).

MS (ESI) m/z: 650 [M+H]⁺.

Стадия В. (3S)-трет-Бутил 4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-112b).

К смеси (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-амино-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-112a, 620 мг, 0,95 ммоль) в MeOH (6,0 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,0 мл, 13 ммоль) в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 65°C в течение 15 ч. Через 15 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем добавляли дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (3,0 мл, 13 ммоль). Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-112b).

MS (ESI) m/z: 750 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-112c.

К смеси (3S)-трет-бутил 4-(7-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-фторфенил)-6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-112b, 450 мг, 0,600 ммоль) в THF (35 мл) добавляли трифенилфосфин (1,26 г, 4,80 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 65°C. Добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,8 мл, 9,0 ммоль) и смесь перемешивали в течение 20 мин при 65°C. Через 20 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-20% метанола в дихлорметане) с получением Int-112c.

MS (ESI) m/z: 732 [M+H]⁺.

Стадия D. Int-112d.

К смеси Int-112c (290 мг, 0,396 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) с получением Int-112d.

MS (ESI) m/z: 532 [M+H]⁺.

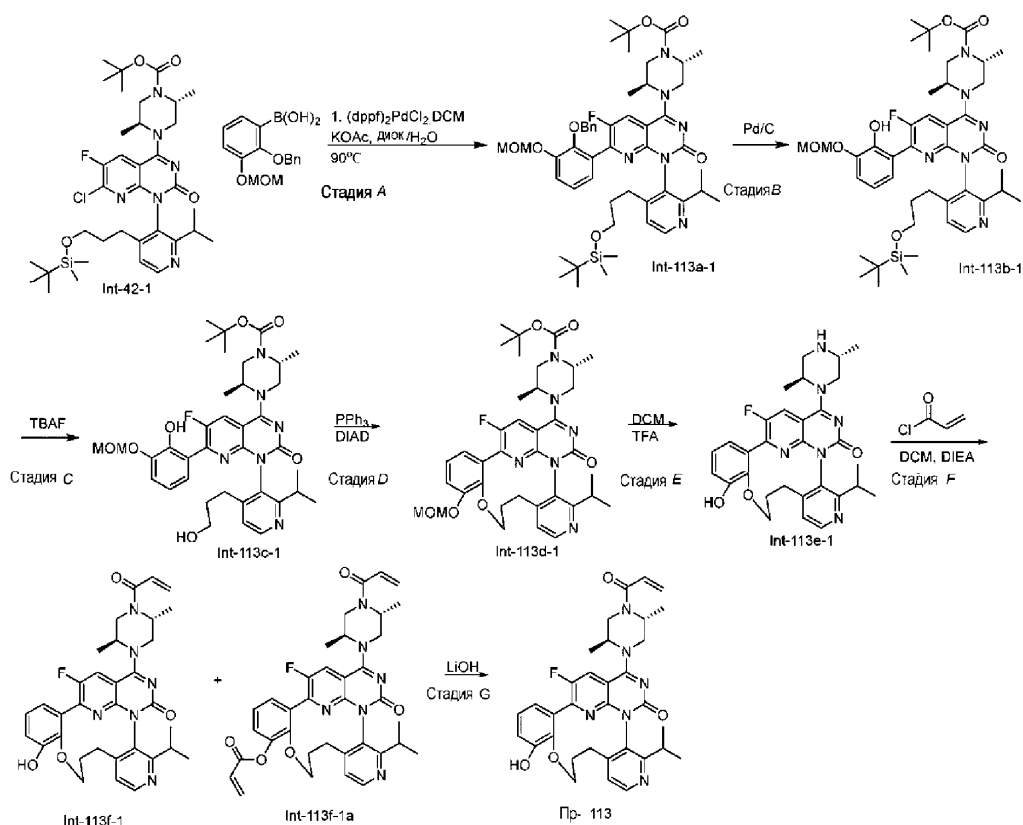
Стадия Е. 17,20-Дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензотриазациклододецин-4-он (пример 112).

Смесь Int-112d (90 мг, 0,17 ммоль) в THF (2,0 мл) и воде (0,50 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли DIPEA (0,15 мл, 0,85 ммоль) и акрилоилхлорид (14 мкл, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (10 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC (100% этилацетат). Затем рацемическое вещество очищали с помощью SFC, колонка D, условия: 0,1% NH₃H₂O EtOH, с получением 17,20-дифтор-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензотриазациклододецин-4-она (пример 112).

MS (ESI) m/z: 586 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,52 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (уш. дд, J=9,1, 15,3 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 6,94-6,79 (м, 1H), 6,74 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,59 (т, J=8,9 Гц, 1H), 6,34 (уш. д, J=16,8 Гц, 1H), 5,87 (уш. д, J=9,5 Гц, 1H), 4,94 (уш. с, 1H), 4,87-3,44 (м, 6H), 3,36 (уш. с, 1H), 3,00-2,82 (м, 2H), 2,72 (уш. д, J=16,2 Гц, 1H), 2,61-2,50 (м, 1H), 2,42 (уш. т, J=11,3 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 1H), 1,65-1,55 (м, 3H), 1,25 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 113. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-14-гидрокси-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-(этандиниден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2R,5S)-4-(7-(2-(бензилокси)-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-113a-1).

Колбу, содержащую (2-(бензилокси)-3-(метоксиметокси)фенил)бороновую кислоту (0,100 г, 0,347 ммоль), ацетат калия (112 мг, 1,14 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (23,0 мг, 0,028 ммоль), трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-42-1, 0,200 г, 0,284 ммоль) герметизировали и продували аргоном. Добавляли диоксан (1,2 мл) и воду (0,20 мл) и смесь продували в течение 10 мин. Реакционную смесь затем нагревали до 100°C в течение 18 ч. Через 18 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем разбавляли насыщенным водным бикарбонатом натрия (125 мл) и водой (125 мл) и экстрагировали EtOAc (3×250 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток перенесли на следующую стадию без дополнительной очистки или характеристики.

Стадия В. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-113b-1).

Колбу, содержащую неочищенный трет-бутил (2R,5S)-4-(7-(2-(бензилокси)-3-(метоксиметокси)-фенил)-1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-113a-1, 246 мг, 0,270 ммоль) в EtOH (1,4 мл), барботировали азотом. Затем добавляли палладий на угле (10 мас.%, 58 мг, 0,054 ммоль). Колбу снабжали баллоном с водородом. Водород барботировали через смесь посредством подповерхностного барботажа. Водород пропускали через смесь в течение 30 мин. Затем смесь перемешивали в течение 18 ч. Через 18 ч баллон с водородом удаляли и смесь перемешивали в атмосфере. Смесь затем фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-113b-1).

MS (ESI) m/z: 821 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-113c-1).

Колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо-

[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-113b-1, 186 мг, 0,227 ммоль) в THF (1,0 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли TBAF (1,0 M в THF, 1,0 мл, 1,0 ммоль), смеси затем давали нагреться до комнатной температуры и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Через 4 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-113c-1).

MS (ESI) m/z: 707 [M+H]⁺.

Стадия D. Int-113d-1.

К смеси трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(метоксиметокси)фенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-113c-1, 0,13 г, 0,19 ммоль) в THF (6,2 мл) добавляли трифенилфосфин (0,12 г, 0,46 ммоль), затем диизопропил азodicарбоксилат (72 мкл, 0,37 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Через 2 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением Int-113d-1.

MS (ESI) m/z: 689 [M+H]⁺.

Стадия E. Int-113e-1.

В колбу, содержащую Int-113d-1 (0,090 г, 0,13 ммоль) в DCM (5,0 мл), добавляли TFA (1,0 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Через 18 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток использовали без дополнительной очистки или характеристики.

Стадия F. Int-113f-1 и Int-113f-1a.

К смеси неочищенного Int-113e-1 (71 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли DIPEA (0,23 мл, 1,3 ммоль), затем акрилоилхлорид (12 мкл, 0,14 ммоль) 0,012 мл, 0,143 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Через 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением смеси 1:1 Int-113f-1 и Int-113f-1a. Эту смесь переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

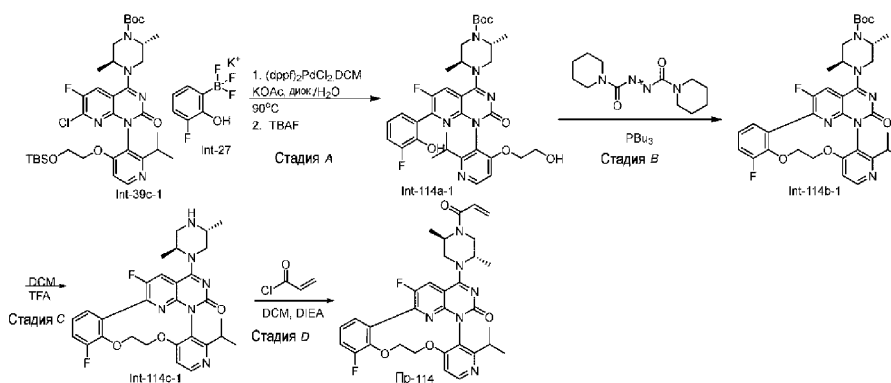
Стадия G. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-14-гидрокси-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-он (пример 113).

К смеси 1:1 неочищенных Int-113f-1 и Int-113f-1a (всего 50 мг) в THF (1,0 мл) добавляли гидроксид лития (10 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Через 18 ч полученную смесь очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ ((C-18), ацетонитрил/вода + 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и затем концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта. Затем смесь дополнительно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ ((C-18), ацетонитрил/вода + 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-14-гидрокси-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-она (пример 113).

MS (ESI) m/z: 599 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,65 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=19,3, 9,5 Гц, 1H), 7,95 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,04-7,00 (м, 1H), 6,99-6,88 (м, 2H), 6,80 (дд, J=16,8, 10,7 Гц, 1H), 6,32 (дд, J=16,7, 4,3 Гц, 1H), 5,90-5,82 (м, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,77-4,69 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,43-4,35 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,85-3,70 (м, 2H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,66-2,50 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,62 (дд, J=15,3, 6,6 Гц, 3H), 1,46 (дд, J=18,8, 6,8 Гц, 3H), 1,38 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,18 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 114. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазациклододецин-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2*R*,5*S*)-4-(6-фтор-7-(3-фтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-114a-1).

Колбу, содержащую трет-бутил (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-39c-1, 0,10 г, 0,14 ммоль), калий трифтор(3-фтор-2-гидроксифенил)борат (Int-27, 40,0 мг, 0,180 ммоль), ацетат калия (56 мг, 0,57 ммоль), комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (12,0 мг, 0,014 ммоль), дегазировали азотом и затем добавляли диоксан (0,60 мл) и воду (0,10 мл). Дегазацию смеси продолжали и затем смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили 1:1 смесью воды и насыщенного водного бикарбоната натрия (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×25 мл) и объединенные органические слои затем промывали насыщенным соевым раствором и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли THF (10 мл) и затем TBAF (1,0 М в THF, 0,35 мл, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и смесь промывали этилацетатом. Органический слой отделяли и затем промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток затем очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (градиент (0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением трет-бутил (2*R*,5*S*)-4-(6-фтор-7-(3-фтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-114a-1).

¹H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ: 11,76 (с, 1H), 8,62 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=12,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=10,0, 8,2 Гц, 1H), 7,05 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,93 (тд, J=8,2, 5,2 Гц, 1H), 4,86-4,73 (м, 1H), 4,54-4,45 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 4,26 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 4,02-3,94 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 2H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,80 (т, J=6,1 Гц, 1H), 1,50 (с, 9H), 1,48 (с, 3H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Стадия В. Int-114b-1.

Колбу, содержащую трет-бутил (2*R*,5*S*)-4-(6-фтор-7-(3-фтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(2-гидроксиэтоксид)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-114a-1, 50,0 мг, 0,075 ммоль), вакуумировали и заполняли азотом из баллона три раза. В реакционный сосуд добавляли дихлорметан (4,0 мл) и трибутилфосфин (46 мкл, 0,19 ммоль). В реакционный сосуд добавляли диазен-1,2-диил-бис-(пиперидин-1-илметанон) (38 мг, 0,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Через 3 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах). Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали при пониженном давлении и затем дополнительно очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (градиент 15-100% ацетонитрила в воде с 0,1% модификатора TFA). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением Int-114b-1.

MS (ESI) *m/z*: 649 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-114c-1.

В колбу, содержащую Int-114b-1, добавляли дихлорметан (0,40 мл) и TFA (0,30 мл, 3,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

MS (ESI) *m/z*: 549 [M+H]⁺.

Стадия D. 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4*H*-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-*e*]пиримидо[1,6-*g*][1,4,7,9]бензодиоксидазациклододецин-4-он (пример 114).

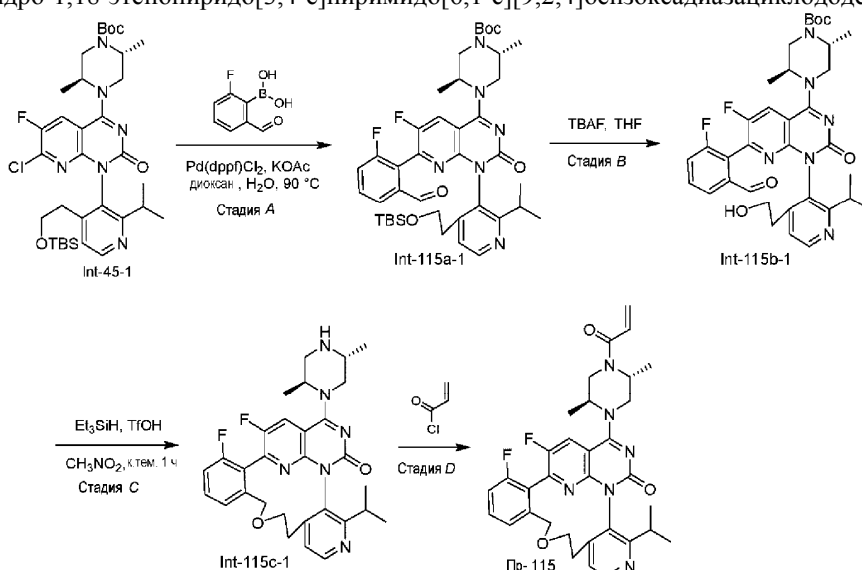
Колбу, содержащую неочищенный Int-114c-1 и дихлорметан (0,25 мл), охлаждали до 0°C. В реак-

ционный сосуд добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (40 мкл, 0,23 ммоль) и акрилоилхлорид (5,50 мкл, 0,067 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем полученную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната аммония (2,0 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4*H*-1,18-(этандилиден)пиридо[4,3-*e*]пиримидо[1,6-*g*][1,4,7,9]бензодиазациклододecin-4-она (пример 114).

MS (ESI) *m/z*: 603 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,41 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 8,08 (дд, *J*=17,5, 9,2 Гц, 1H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 7,15 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 6,94-6,76 (м, 1H), 6,23-6,16 (м, 1H), 5,80-5,73 (м, 1H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,60-4,48 (м, 2H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,21 (д, *J*=13,5 Гц, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,62-3,53 (м, 1H), 3,27-3,18 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 1,49-1,42 (м, 3H), 1,38-1,30 (м, 3H), 1,20-1,14 (м, 3H), 0,96-0,90 (м, 3H).

Пример 115. 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенопиридо[3,4-*e*]пиримидо[6,1-*c*][9,2,4]бензоксадиациклододecin-4(13*H*)-он.



Стадия А. (2*R*,5*S*)-трет-Бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-115a-1).

К смеси (2*R*,5*S*)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-45-1, 0,77 г, 1,1 ммоль), ацетата калия (0,55 мг, 5,6 ммоль) и комплекса 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (91 мг, 0,11 ммоль) в 1,4-диоксане (18 мл), воде (2,0 мл) добавляли (2-фтор-6-формилфенил)бороновую кислоту (0,38 г, 2,2 ммоль). Смесь нагревали до 90°C в течение 30 мин в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (35 мл). Смесь промывали насыщенным соевым раствором (2×15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-10% метанол/дихлорметан) с получением (2*R*,5*S*)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-115a-1).

MS (ESI) *m/z*: 777 [M+H]⁺.

Стадия В. трет-Бутил (2*R*,5*S*)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-115b-1).

К смеси (2*R*,5*S*)-трет-бутил 4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-115a-1, 0,40 г, 0,52 ммоль) в THF (6,0 мл) при 0°C добавляли тетрабутиламмоний фторид (1,0 М в THF, 1,0 мл, 1,0 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Через 1 ч смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2×8 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концен-

трировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью ЖХСД с обращенной фазой (C18, 20-35 мкм, градиентное элюирование 0-34% MeCN в воде с 0,5% модификатора трифторуксусной кислоты) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-фтор-6-формилфенил)-1-(4-(2-гидроксиэтил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата Int-115b-1.

MS (ESI) m/z: 663 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ: 9,82 (с, 1H), 8,89 (уш. д, J=5,9 Гц, 1H), 7,92 (уш. д, J=8,2 Гц, 1H), 7,79-7,63 (м, 3H), 7,51-7,37 (м, 1H), 5,00 (уш. с, 1H), 4,73-4,39 (м, 1H), 4,39-4,15 (м, 1H), 3,95 (уш. с, 2H), 3,86-3,78 (м, 3H), 3,49 (уш. д, J=12,5 Гц, 1H), 2,89 (уш. с, 1H), 2,73 (уш. д, J=18,4 Гц, 2H), 1,52 (с, 12H), 1,44-1,38 (м, 3H), 1,32 (уш. д, J=5,9 Гц, 3H), 1,22-1,13 (м, 3H).

Стадия С. Int-115c-1.

К смеси Int-115b-1 (0,10 г, 0,15 ммоль) в CH₃NO₂ (12 мл) добавляли трифторметансульфокислоту (0,20 мл, 2,3 ммоль) и триэтилсилан (0,24 мл, 1,5 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Int-115c-1, которое использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 547 [M+H]⁺.

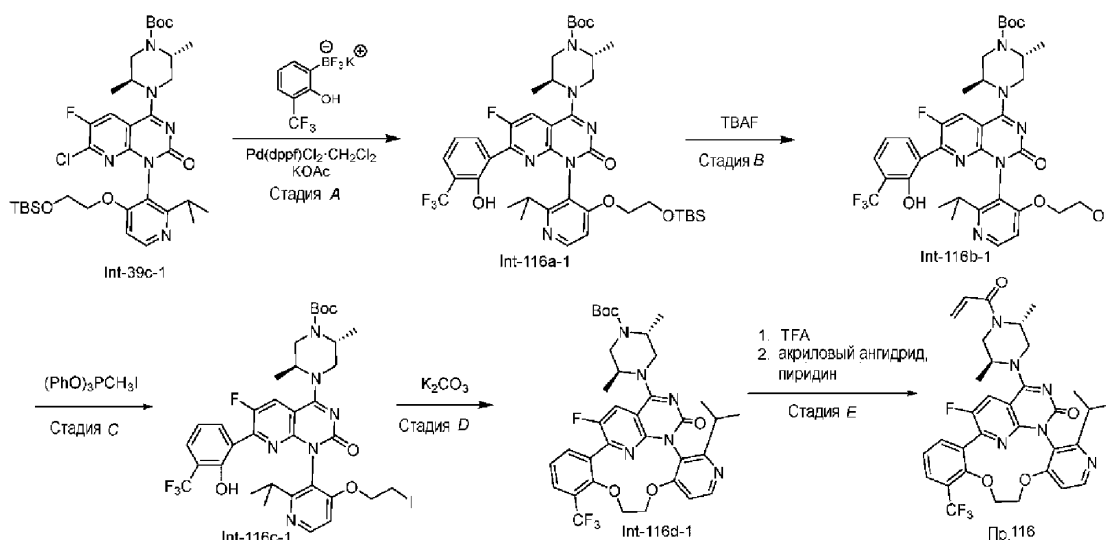
Стадия D. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиациклододецин-4(13H)-он (пример 115).

К смеси Int-115c-1 (80 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (77 мкл, 0,44 ммоль) и акрилоилхлорид (24 мкл, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 5 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC (7% метанол в DCM). Затем верхнюю точку препаративной TLC очищали с помощью SFC (колонка O, условия: 45% (0,1% гидроксид аммония/этанол) с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17,20-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][9,2,4]бензоксадиациклододецин-4(13H)-она (пример 115).

MS (ESI) m/z: 601 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=6,6, 8,9 Гц, 1H), 7,46 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,38 (дг, J=5,8, 7,9 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,81-6,66 (м, 1H), 6,20 (ддд, J=1,8, 10,4, 16,7 Гц, 1H), 5,77-5,68 (м, 1H), 5,10 (уш. с, 1H), 4,41-4,34 (м, 1H), 4,21-4,03 (м, 3H), 3,94-3,80 (м, 2H), 3,73-3,68 (м, 1H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,12 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 2,86 (тд, J=6,8, 13,5 Гц, 1H), 2,48-2,37 (м, 2H), 1,36-1,29 (м, 3H), 1,27 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,16-1,11 (м, 3H), 0,89 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 116. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-14-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиоксиациклододецин-4-он.



Стадия А. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-2-оксо-12-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116a).

Колбу, содержащую комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (23 мг, 0,028 ммоль), калий трифтор(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)борат (Int-30, 76 мг, 0,28 ммоль), ацетат калия (83 мг, 0,85 ммоль) и трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо-

[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-39с, 0,20 г, 0,28 ммоль), герметизировали в пробирке и продували азотом. Добавляли диоксан (1,8 мл) и воду (0,36 мл) и смесь барботировали под поверхностью азотом в течение 10 мин. Смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% (3:1 этилацетат:этанол)/гексаны) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-116a-1).

MS (ESI) m/z: 831 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,62 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,41-8,32 (м, 2H), 7,70 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,10 (т, J=7,9 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,57-4,40 (м, 2H), 4,18-4,13 (м, 2H), 3,95-3,86 (м, 2H), 3,77-3,73 (м, 2H), 3,05-2,93 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,6 Гц, 3H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,23-1,20 (м, 9H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,69 (с, 9H), -0,15 (с, 3H), -0,16 (с, 3H).

Стадия В. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116b-1).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116a-1, 151 мг, 0,182 ммоль) в THF (2,0 мл), добавляли тетрабутиламмоний фторид (1,0 М в THF, 0,55 мл, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% (3:1 этилацетат:этанол) в гексанах) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-116b-1).

MS (ESI) m/z: 717 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-йодозокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116c-1).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-гидроксиэтокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116b-1, 50 мг, 0,070 ммоль) в дихлорметане (0,70 мл), добавляли метилтрифеноксифосфония йодид (35 мг, 0,077 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (0-100% (3:1 этилацетат:этанол)/гексаны) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-йодозокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-116c-1).

MS (ESI) m/z: 827 [M+H]⁺.

Стадия D. (Int-116d-1).

В колбу, содержащую трет-бутил (2R,5S)-4-(6-фтор-7-(2-гидрокси-3-(трифторметил)фенил)-1-(4-(2-йодозокси)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-116c-1, 25 мг, 0,030 ммоль) в DMF (1,5 мл), добавляли карбонат калия (21 мг, 0,15 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 18 ч. Через 18 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (С-18 колонка, ацетонитрил/вода + 0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением Int-116d-1.

MS (ESI) m/z: 699 [M+H]⁺.

Стадия Е. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-14-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-этенонипридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазепин-4-он (пример 116).

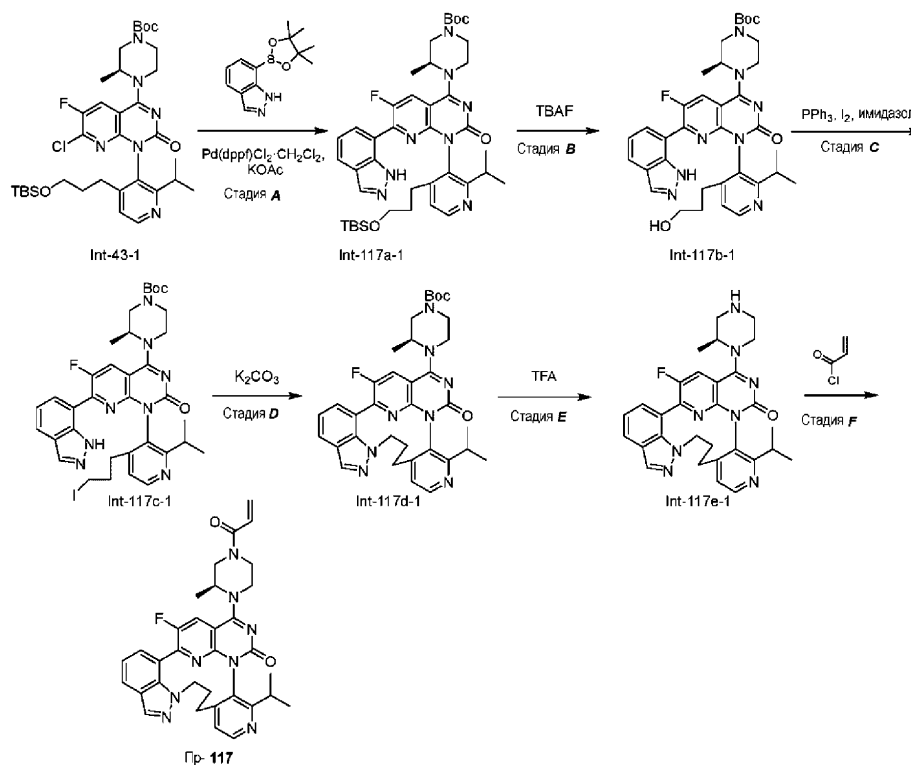
В колбу, содержащую Int-116d-1 (5,3 мг, 7,6 мкмоль) в хлороформе (2,0 мл), добавляли TFA (5,0 мкл, 65 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли DMSO (2,0 мл), затем пиридин (20 мкл, 0,25 ммоль) и акриловый ангидрид (50 мкл, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ (С-18, ацетонитрил/вода + 0,1% TFA) с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-20-фтор-6-(пропан-2-ил)-14-(трифторметил)-11,12-дигидро-4H-1,18-этенонипридо[4,3-е]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиазепин-4-она (пример 116).

MS (ESI) m/z: 653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, метанол-d₄) δ: 8,70 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=23,8, 8,7 Гц, 1H), 7,97 (д,

J=6,4 Гц, 1H), 7,95-7,92 (м, 1H), 7,82 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,45 (т, J=6,8 Гц, 1H), 6,98-6,72 (м, 1H), 6,39-6,25 (м, 1H), 5,86 (т, J=11,3 Гц, 1H), 5,39 (т, J=11,6 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,35 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,05 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,97 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,80 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,48 (bs, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 1,69-1,58 (м, 3H), 1,54-1,41 (м, 6H), 1,25 (с, 3H).

Пример 117. 22-Фтор-9-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-13-(пропан-2-ил)-18,19-дигидро-11H,17H-6,8-этенотиридо[4',3':11,12]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазациклододецино[5,6,7-hi]-индазол-11-он.



Стадия А. (S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-117a-1).

К смеси (S)-трет-бутил-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-хлор-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и воде (1,0 мл), добавляли 7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол (159 мг, 0,653 ммоль), ацетат калия (Int-43-1, 171 мг, 1,74 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (36 мг, 0,044 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C в течение 30 мин. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением (S)-трет-бутил-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-117a-1).

MS (ESI) m/z: 772 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,80 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=16,0, 12,5 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=5,1, 2,0 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,14-4,94 (м, 1H), 4,53-4,33 (м, 1H), 4,20-4,09 (м, 1H), 4,01 (уш. д, J=13,3 Гц, 1H), 3,92-3,71 (м, 1H), 3,55-3,40 (м, 3H), 3,30-3,15 (м, 1H), 2,95-2,80 (м, 1H), 2,62-2,47 (м, 2H), 1,75 (уш. дд, J=13,5, 7,2 Гц, 1H), 1,69-1,59 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 12H), 1,25-1,19 (м, 3H), 0,89 (дд, J=6,7, 5,1 Гц, 3H), 0,65 (с, 9H), -0,17 (с, 3H), -0,22 (д, J=0,8 Гц, 3H).

Стадия В. (S)-трет-Бутил 4-(6-фтор-1-(2-(3-гидроксипропил)-6-изопропилфенил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-117b-1).

К смеси (S)-трет-бутил 4-(1-(2-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-6-изопропилфенил)-6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-117a-1, 280 мг, 0,364 ммоль) в THF (5,0 мл) добавляли TBAF (1,0 М в THF, 0,73 мл, 0,73 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Через

1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% этилацетата в петролейном эфире) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-фтор-1-(2-(3-гидроксипропил)-6-изопропилфенил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-117b-1).

MS (ESI) m/z: 657 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (метанол-d₄) δ: 8,78 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=12,5, 8,3 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,7 Гц, 1H), 5,02 (уш. д, J=16,9 Гц, 1H), 4,50-4,32 (м, 1H), 4,12 (уш. д, J=15,2 Гц, 1H), 3,99 (уш. д, J=13,4 Гц, 1H), 3,80 (уш. д, J=12,2 Гц, 1H), 3,48-3,31 (м, 4H), 2,87-2,70 (м, 1H), 2,62-2,42 (м, 2H), 1,83-1,71 (м, 1H), 1,67-1,57 (м, 1H), 1,55-1,46 (м, 12H), 1,24-1,19 (м, 3H), 0,90-0,80 (м, 3H).

Стадия С. (S)-трет-Бутил 4-(6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-1-(4-(3-йодопропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-117c-1).

К смеси (S)-трет-бутил-4-(6-фтор-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(1H-индазол-7-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,17 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли трифенилфосфин (132 мг, 0,502 ммоль), I₂ (170 мг, 0,670 ммоль) и 1H-имидазол (46 мг, 0,67 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 5 ч смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-10% метанола в дихлорметане) с получением (S)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-1-(4-(3-йодопропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-117c-1).

MS (ESI) m/z: 768 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,81 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,44 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=12,5, 9,8 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,14-4,96 (м, 1H), 4,54-4,37 (м, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 4,50-3,95 (м, 1H), 3,93-3,70 (м, 1H), 3,34 (с, 2H), 3,19-3,09 (м, 1H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,86 (уш. дд, J=16,8, 6,7 Гц, 1H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,01-1,93 (м, 1H), 1,92-1,78 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 12H), 1,24-1,22 (м, 3H), 0,89 (дд, J=6,7, 4,7 Гц, 3H).

Стадия D. Int-117d-1.

К смеси (S)-трет-бутил-4-(6-фтор-7-(1H-индазол-7-ил)-1-(4-(3-йодопропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-117c-1, 0,25 мг, 0,26 ммоль) в DMF (4,0 мл) добавляли карбонат калия (0,11 г, 0,78 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч. Через 5 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC (100% этилацетат) с получением Int-117d.

MS (ESI) m/z: 639 [M+H]⁺.

Стадия E. Int-117e-1.

Смесь Int-117d-1 (0,15 г, 0,19 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл) и TFA (0,40 мл) перемешивали при 25°C в течение 10 мин в атмосфере азота. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18, 75 мм×30 мм, 3 мкм; 15-45% ацетонитрил/вода с 0,1% TFA) с получением Int-117e-1.

MS (ESI) m/z: 539 [M+H]⁺.

Стадия F. 22-Фтор-9-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-13-(пропан-2-ил)-18,19-дигидро-11H,17H-6,8-этенотиридо[4',3':11,12]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазациклододецино[5,6,7-hi]-индазол-11-он (пример 117).

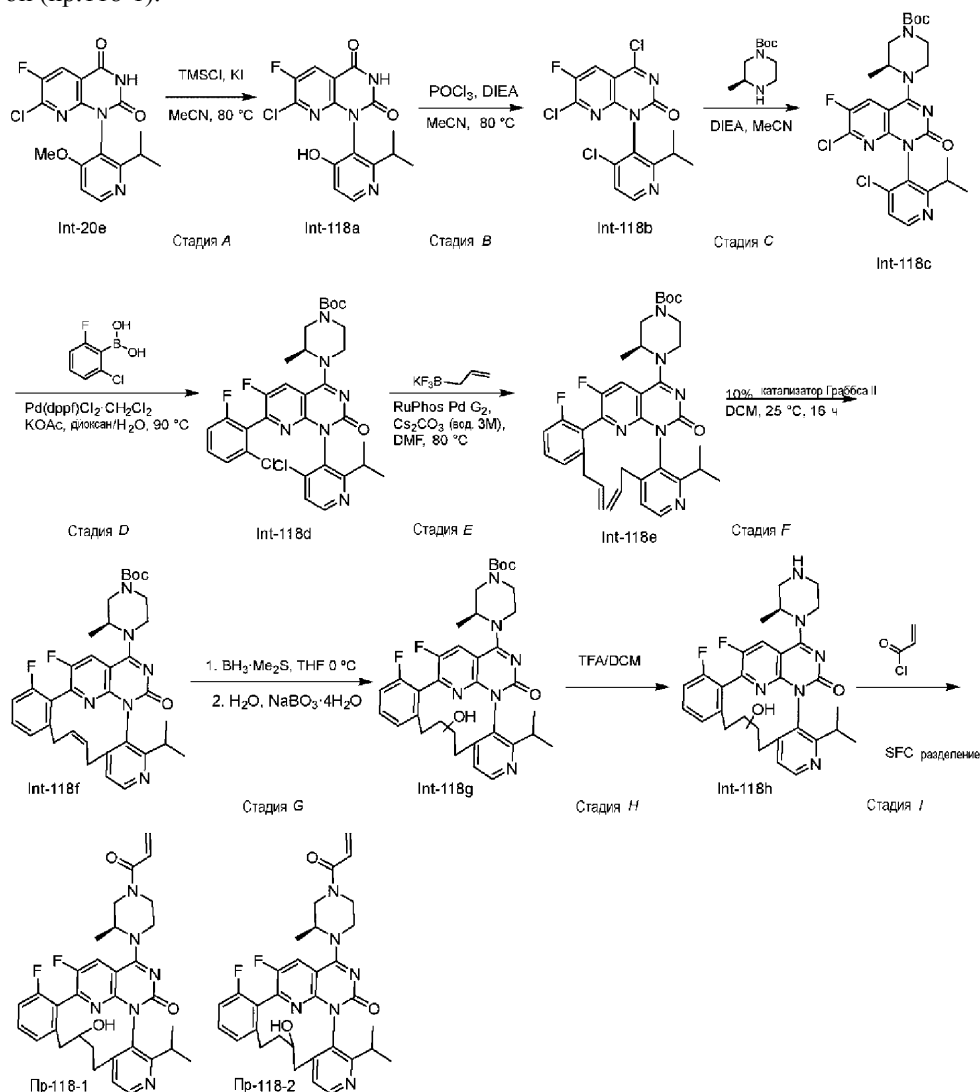
К смеси Int-117e-1 (80 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (62 мкл, 0,36 ммоль) и акрилоилхлорид (29 мкл, 0,36 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Agela DuraShell C18, 150×25 мм, 5 мкм; 29-59% вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)/ацетонитрил 25 мл/мин) с получением рацемического вещества, которое дополнительно очищали с помощью препаративной SFC, колонка D, условия: 50% вода (0,1% NH₃H₂O)/изопропанол) с получением 22-фтор-9-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-13-(пропан-2-ил)-18,19-дигидро-11H,17H-6,8-этенотиридо[4',3':11,12]пиримидо[1',6':1,2][1,3,7]триазациклододецино[5,6,7-hi]индазол-11-она (пример 117).

MS (ESI) m/z: 593 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40-8,27 (м, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,86 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 6,97-6,74 (м, 1H), 6,32 (уш. д, J=16,0 Гц, 1H), 5,85 (уш. д, J=10,6 Гц, 1H), 4,97 (уш. с, 1H), 4,74-4,38 (м, 2H), 4,28-4,02 (м, 2H), 3,84-3,68 (м, 2H), 3,50-3,34 (м, 2H), 2,92 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,46-2,20 (м, 2H), 2,14 (уш. д, J=14,5 Гц, 1H), 1,58 (уш. дд, J=6,7, 13,3 Гц, 3H), 1,22 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Пример 118. 17,20-Дифтор-12-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-e]пиримидо[6,1-c][2,4]бензодиазацикло-

додецин-4-он (пр.118-2) и 17,20-дифтор-11-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-энопиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-он (пр.118-1).



Стадия А. 7-Хлор-6-фтор-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-118a).

К смеси 7-хлор-6-фтор-1-(2-изопропил-4-метоксипиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-20e, 4,95 г, 13,6 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли иодид калия (4,51 г, 27,1 ммоль) и хлортриметилсилан (2,95 г, 27,1 ммоль).

Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 10 ч. Через 10 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (10 мл) и образовавшиеся твердые вещества фильтровали и собирали с получением 7-хлор-6-фтор-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (Int-118a).

MS (ESI) m/z: 351 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,35 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,25-3,12 (м, 1H), 1,33-1,19 (м, 6H).

Стадия В. 4,7-Дихлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-он (Int-118b).

К смеси 7-хлор-6-фтор-1-(4-гидрокси-2-изопропилпиридин-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (6,0 г, 17 ммоль) в MeCN (80 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (8,9 мл, 51 ммоль) и POCl₃ (9,6 мл, 0,10 моль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4,7-дихлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (Int-118b), который использовали без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 387 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (S)-4-(7-хлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-

дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-118c).

К смеси 4,7-дихлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фторпиридо[2,3-d]пиримидин-2(1H)-она (6,63 г, 17,1 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (8,9 мл, 51 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-метилпиперазин-1-карбоксилат (6,85 г, 34,2 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 10 мин. Через 10 мин смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-33% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (S)-4-(7-хлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-118c).

MS (ESI) m/z: 551 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,60 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=5,3, 1,0 Гц, 1H), 4,84 (уш. с, 1H), 4,27 (уш. с, 1H), 4,11-3,88 (м, 2H), 3,64 (уш. с, 1H), 3,16 (уш. с, 2H), 2,77 (уш. дд, J=14,7, 7,2 Гц, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,46 (с, 3H), 1,25 (дд, J=6,7, 3,9 Гц, 3H), 1,15 (т, J=6,5 Гц, 3H).

Стадия D. трет-Бутил (3S)-4-(1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-118d).

К смеси трет-бутил (S)-4-(7-хлор-1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (2,0 г, 3,6 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2,0 мл) добавляли ацетат калия (1,78 г, 18,1 ммоль), (2-хлор-6-фторфенил)бороновую кислоту (1,9 г, 11 ммоль) и комплекс 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид с дихлорметаном (0,30 г, 0,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Через 12 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили насыщенным соевым раствором (10 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил (3S)-4-(1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-118d).

MS (ESI) m/z: 645 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,50 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 7,28 (уш. д, J=5,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,87 (уш. с, 1H), 4,52-3,94 (м, 3H), 3,66 (уш. с, 1H), 3,29 (уш. с, 2H), 2,91 (уш. с, 1H), 1,56-1,44 (м, 12H), 1,30-1,24 (м, 3H), 1,16-0,97 (м, 3H).

Стадия E. трет-Бутил (3S)-4-(1-(4-аллил-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-аллил-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (Int-118e).

В перчаточном боксе к смеси трет-бутил (3S)-4-(1-(4-хлор-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-хлор-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,30 г, 0,46 ммоль) в DMF (5,0 мл) добавляли аллилтрифторборат калия (0,20 г, 1,4 ммоль), водный Cs₂CO₃ (3,0 М, 0,46 мл, 1,4 ммоль) и (2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)(дициклогексил(2',6'-диизопропоксид-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфоранил)палладий(III) хлорид (35 мг, 0,046 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем смесь нагревали до 80°C в течение 12 ч. Через 12 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем гасили водой (30 мл). Смесь затем экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-аллил-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-аллил-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (Int-118e).

MS (ESI) m/z: 657 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,54 (уш. д, J=4,3 Гц, 1H), 7,82 (уш. д, J=8,6 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 7,50-7,06 (м, 1H), 7,04-6,94 (м, 2H), 5,72 (уш. с, 1H), 5,45 (уш. с, 1H), 5,02-4,80 (м, 4H), 4,46-4,20 (м, 2H), 4,05-3,90 (м, 1H), 3,68 (уш. с, 1H), 3,21 (уш. д, J=14,9 Гц, 1H), 3,16-2,89 (м, 4H), 2,86-2,55 (м, 1H), 1,51 (с, 12H), 1,22-1,15 (м, 3H), 1,14-1,04 (м, 2H), 0,97-0,79 (м, 3H).

Стадия F. Int-118f.

Следующую реакционную смесь разделяли на 10 партий по 50 мг каждая. К смеси (3S)-трет-бутил 4-(1-(4-аллил-2-изопропилпиридин-3-ил)-7-(2-аллил-6-фторфенил)-6-фтор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-3-метилпиперазин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,61 ммоль) в DCM (24 мл) добавляли катализатор Граббса II (103 мг, 0,122 ммоль) при 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и смесь очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% этилацетата в петролейном эфире) с получением Int-118f.

MS (ESI) m/z: 629 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,72-8,57 (м, 1H), 8,37-8,23 (м, 1H), 8,00-7,82 (м, 1H), 7,49-7,35 (м,

1H), 7,25-7,01 (м, 2H), 5,32-4,90 (м, 2H), 4,63-4,21 (м, 1H), 4,14 (уш. д, J=10,6 Гц, 1H), 4,01-3,65 (м, 2H), 3,50-3,31 (м, 6H), 3,19-2,92 (м, 2H), 1,59-1,44 (м, 12H), 1,40-1,30 (м, 3H), 1,22-1,09 (м, 3H).

Стадия G. Int-118g.

К смеси Int-118f (0,50 г, 0,80 ммоль) в THF (8,0 мл) добавляли BH₃ DMS (10 М в THF, 0,15 мл, 1,5 ммоль) при 0°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (0,5 мл) и затем тетрагидрат пербората натрия (367 мг, 2,39 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь гасили насыщенным водным Na₂SO₃ (1,0 мл) и водой (5,0 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиент 0-10% метанола в дихлорметане) с получением Int-118g.

MS (ESI) m/z: 647 [M+H]⁺.

Стадия H. Int-118h.

К смеси Int-118g (0,500 г, 0,387 ммоль) в DCM (6,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-118h, которое использовали без дополнительной очистки или характеристики.

MS (ESI) m/z: 547 [M+H]⁺.

Стадия I. 17,20-Дифтор-11-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-он (пр.118-1) и 17,20-дифтор-12-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-он (пример 118-2).

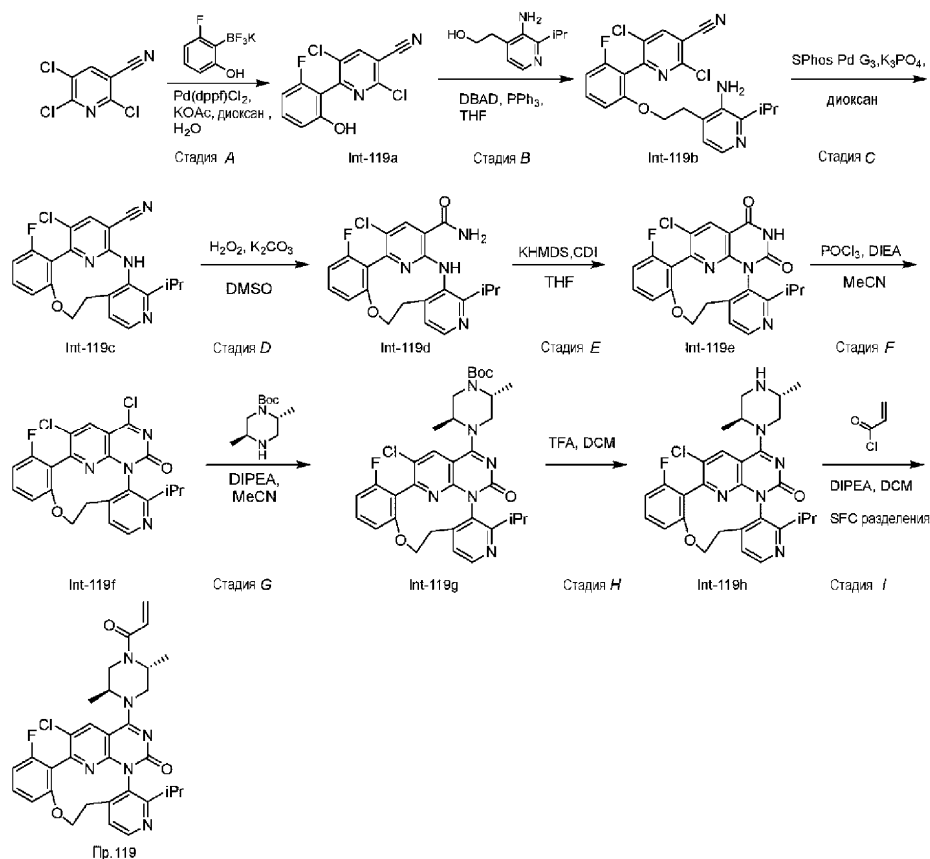
К смеси Int-118h (0,30 г, 0,27 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли DIEA (0,14 мл, 0,82 ммоль) и акрилоилхлорид (67 мкл, 0,82 ммоль) при 0°C. Смеси давали нагреться до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 10 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью пластины для препаративной TLC (8% метанол в DCM, дважды). Затем выделенную смесь очищали с помощью SFC, колонка L, условия: 0,1% NH₃H₂O IPA с получением 3 пиков. Второй элюируемый пик соответствует 17,20-дифтор-12-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-ону (пример 118-1).

Первый элюируемый пик (смесь 6 изомеров) дополнительно очищали с помощью препаративной SFC, колонка J, условия: 0,1% NH₃H₂O ETOH, с получением 4 пиков. Третий элюируемый пик (смесь 3 изомеров) дополнительно очищали с помощью SFC, колонка N, условия: 0,1% NH₃H₂O MEON. Второй элюируемый изомер соответствовал 17,20-дифтор-11-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-ону (пример 118-2).

Данные характеристики 17,20-дифтор-12-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-она (пр.118-1): ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,34 (уш. д, J=9,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,06 (т, J=8,6 Гц, 1H), 6,82 (уш. д, J=11,3 Гц, 1H), 6,32 (уш. д, J=15,3 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=2,0, 10,6 Гц, 1H), 5,43-5,20 (м, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,46-4,34 (м, 1H), 4,29-4,06 (м, 1H), 4,01 (уш. с, 1H), 3,53-3,34 (м, 2H), 2,85 (уш. с, 1H), 2,65 (уш. с, 1H), 2,35 (уш. д, J=19,2 Гц, 4H), 1,86 (уш. с, 2H), 1,39 (уш. д, J=6,3 Гц, 3H), 1,23 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,93 (уш. д, J=6,7 Гц, 3H). MS (ESI) m/z: 601 [M+H]⁺.

Данные характеристики 17,20-дифтор-11-гидрокси-2-[(2S)-2-метил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,18-этенотиридо[3,4-е]пиримидо[6,1-с][2,4]бензодиазациклододецин-4-она (пр.118-2): ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,40 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,35 (уш. д, J=9,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,12 (уш. д, J=7,8 Гц, 1H), 7,02 (т, J=9,0 Гц, 1H), 6,93-6,76 (м, 1H), 6,32 (уш. д, J=16,4 Гц, 1H), 5,84 (дд, J=2,0, 10,6 Гц, 1H), 5,27 (уш. с, 1H), 4,58 (уш. с, 1H), 4,39 (уш. д, J=13,7 Гц, 1H), 4,29-4,07 (м, 1H), 3,99 (уш. с, 1H), 3,84-3,67 (м, 2H), 3,52-3,39 (м, 1H), 2,91-2,68 (м, 3H), 2,58 (уш. с, 1H), 1,69 (уш. д, J=10,2 Гц, 3H), 1,40 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,21 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,93 (уш. д, J=5,9 Гц, 3H). MS (ESI) m/z: 601 [M+H]⁺.

Пример 119. 19-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-4H-1,17-этенотиридо[4,3-d]пиримидо[1,6-f][1,6,8]бензоксадиазациклоундецин-4-он.



Стадия А. 2,5-Дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)никотинитрил (Int-119a).

К смеси 2,5,6-трихлорникотинитрила (4,00 г, 19,3 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8,0 мл) добавляли ацетат калия (3,78 г, 38,6 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорид (1,41 г, 1,93 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере N₂. Смесь нагревали до 90°C в течение 5 мин в атмосфере N₂. Затем к смеси добавляли калий трифтор(2-фтор-6-гидроксифенил)борат (4,62 г, 21,2 ммоль) в 1,4-диоксане (24 мл) и воде (8,0 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. После охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 5/1) с получением 2,5-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)никотинитрила (Int-119a).

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,51 (с, 1H), 7,32 (дт, J=6,8, 8,3 Гц, 1H), 6,77-6,66 (м, 2H).

Стадия В. 6-(2-(2-(3-Амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этокси)-6-фторфенил)-2,5-дихлорникотинитрил (Int-119b).

К смеси 2,5-дихлор-6-(2-фтор-6-гидроксифенил)никотинитрила (2,40 г, 8,48 ммоль), 2-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этанола (1,99 г, 11,0 ммоль) и трифенилфосфина (4,45 г, 17,0 ммоль) в THF (25 мл) добавляли раствор DBAD (3,90 г, 17,0 ммоль) в THF (15 мл) при 0°C. Смеси давали нагреться до 25°C и затем перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Затем реакцию концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением 6-(2-(2-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этокси)-6-фторфенил)-2,5-дихлорникотинитрила (Int-119b).

MS (ESI) m/z: 445 [M+H]⁺.

Стадия С. Int-119c.

К перемешиваемой смеси 6-(2-(2-(3-амино-2-изопропилпиридин-4-ил)этокси)-6-фторфенил)-2,5-дихлорникотинитрила (500 мг, 1,12 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли K₃PO₄ (357 мг, 1,68 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил) [2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]-палладий(II) метансульфонат (SPhos Pd G3, 88 мг, 0,11 ммоль) в перчаточном боксе. Смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Через 2 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 2/1) с получением Int-119c.

MS (ESI) m/z: 409 [M+H]⁺.

Стадия D. Int-119d.

К перемешиваемой смеси Int-119c (520 мг, 1,27 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K₂CO₃ (88 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 10 мин. К смеси по каплям добавляли H₂O₂ (30% в воде, 0,111 мл, 1,27 ммоль) при 20°C. Через 1 ч реакцию концентрировали насыщенным водным Na₂SO₃.

(2,0 мл). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и смесь промывали насыщенным соевым раствором (3×5 мл) и водой (3×5 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением Int-119d.

MS (ESI) m/z: 427 [M+H]⁺.

Стадия E. Int-119e.

К перемешиваемой смеси Int-119d (150 мг, 0,351 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли KHMDS (1,0 М в THF, 1,05 мл, 1,05 ммоль) при 20°C. После перемешивания при 20°C в течение 10 мин, добавляли CDI (63 мг, 0,39 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью пластины для препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/EtOAc = 1/1) с получением Int-119e.

MS (ESI) m/z: 453 [M+H]⁺.

Стадия F. Int-119f.

К перемешиваемой смеси Int-119e (60 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли DIEA (93 мкл, 0,53 ммоль) и POCl₃ (25 мкл, 0,27 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 0,5 ч. Через 0,5 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением Int-119f, которое использовалось на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 471 [M+H]⁺.

Стадия G. Int-119g.

К перемешиваемой смеси Int-119f (63 мг, 0,13 ммоль) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли DIEA (69 мкл, 0,40 ммоль) и (2R,5S)-трет-бутил 2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (37 мг, 0,17 ммоль) при 20°C в атмосфере азота. Через 5 мин смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 20/1) с получением Int-119g.

MS (ESI) m/z: 649 [M+H]⁺.

Стадия H. Int-119h.

Перемешиваемую смесь Int-119g (55 мг, 0,085 ммоль) в DCM (2,0 мл) и TFA (0,75 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-119h, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 549 [M+H]⁺.

Стадия I. 19-Хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-4Н-1,17-этенотиридо[4,3-d]пиримидо[1,6-f][1,6,8]бензоксадиазациклоундецин-4-он (пример 119).

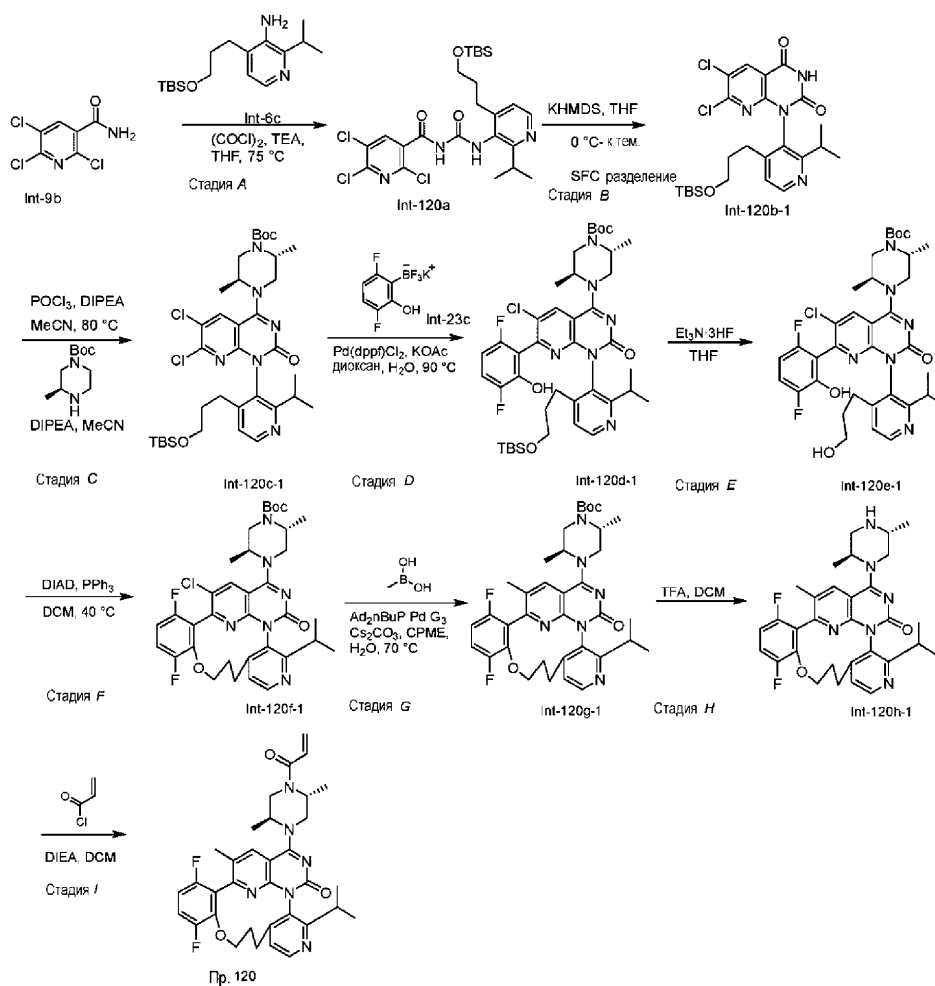
К перемешиваемой смеси Int-119h (46 мг, 0,085 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DIEA (44 мкл, 0,25 ммоль) и акрилоилхлорид (21 мкл, 0,25 ммоль) при 0°C. Смеси давали нагреться до 25°C и затем перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Атропоизомеры разделяли с помощью препаративной SFC (колонок D; условия: 0,1% NH₃·H₂O-IPA; 40% модификатора; скорость потока (мл/мин): 80).

Первый элюируемый изомер соответствовал 19-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16-фтор-6-(пропан-2-ил)-10,11-дигидро-4Н-1,17-этенотиридо[4,3-d]пиримидо[1,6-f][1,6,8]бензоксадиазациклоундецин-4-ону (пример 119).

MS (ESI) m/z: 603 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 8,33 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=17,2 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 1H), 7,13 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,83-6,62 (м, 2H), 6,30-6,16 (м, 1H), 5,85-5,64 (м, 1H), 4,98-4,78 (м, 3H), 4,56-4,28 (м, 1H), 3,99 (уш. дд, J=9,2, 7,2 Гц, 1H), 3,86-3,50 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,94 (дтд, J=13,4, 6,7, 2,9 Гц, 1H), 2,85 (уш. дд, J=14,4, 7,4 Гц, 1H), 2,26 (дд, J=15,3, 6,4 Гц, 1H), 1,51 (уш. т, J=7,7 Гц, 3H), 1,37 (уш. дд, J=18,3, 6,7 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,91 (дд, J=6,7, 3,5 Гц, 3H).

Пример 120. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-20-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенотиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,7,9]бензоксадиазациклоундецин-4-он.



Стадия А. N-((4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамид (Int-120a).

К перемешиваемой смеси 2,5,6-трихлорникотинамида (22 г, 98 ммоль) в THF (150мл) добавляли оксалилдихлорид (12,8 мл, 146 ммоль) при комнатной температуре 20°C. Смесь нагревали до 60°C в течение 30 мин в атмосфере N₂. Через 30 мин, смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. THF (150 мл) добавляли к смеси и затем добавляли 4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-амин (30,1 г, 98,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем гасили водой (200 мл) и доводили до pH ~8 твердым бикарбонатом натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле (градиент 0-35% EtOAc/петролейный эфир) с получением N-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (Int-120a).

MS (ESI) m/z: 559 [M+H]⁺.

Стадия В. 1-(4-(3-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (Int-120b-1).

К смеси N-((4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)карбамоил)-2,5,6-трихлорникотинамида (57,0 г, 102 ммоль) в THF (400 мл) добавляли калий бис-(триметилсилил)амид (1,0 М в THF, 204 мл, 204 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смеси давали нагреться до 20°C и затем перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×600 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие продукт, собирали и концентрировали при пониженном давлении. Атропоизомеры разделяли с помощью препаративной SFC (колонка V, условие: 0,1% NH₃-H₂O в EtOH, 20% модификатора, скорость потока (мл/мин): 200).

Первый пик, который элюировался, соответствовал 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-

пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диону (Int-120b-1).

MS (ESI) m/z: 523 [M+H]⁺.

Стадия С. трет-Бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-120c-1).

К смеси 1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлорпиридо[2,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (2,29 г, 4,37 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли DIEA (1,5 мл, 8,7 ммоль) и POCl₃ (490 мкл, 5,25 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 ч. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь помещали в вакуум на 15 мин. Затем добавляли ацетонитрил (10 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли DIEA (3,0 мл, 18 ммоль) и смесь трет-бутил (2R,5S)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (1,12 г, 5,25 ммоль) в ацетонитриле (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь затем гасили холодной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (гексаны со смесью 3:1 этилацетата:этанол) с получением трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-120c-1).

MS (ESI) m/z: 719 [M+H]⁺.

Стадия D. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-120d-1).

К перемешиваемой смеси трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6,7-дихлор-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,417 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и воде (0,30 мл) добавляли калий (3,6-дифтор-2-гидроксифенил)трифторборат (150 мг, 0,636 ммоль), ацетат калия (82 мг, 0,83 ммоль) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс с дихлорметаном (34 мг, 0,042 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 90°C в течение 15 ч в атмосфере N₂. Через 15 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/петролейный эфир) с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-120d-1).

MS (ESI) m/z: 813 [M+H]⁺.

Стадия E. (2R,5S)-трет-Бутил 4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилат (Int-120e-1).

К перемешиваемой смеси (2R,5S)-трет-бутил 4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (210 мг, 0,258 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли триэтиламин тригидрофторид (0,126 мл, 0,774 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смеси затем давали нагреться до 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 15 ч. Через 15 ч реакцию смесь разбавляли DCM (5,0 мл), гасили насыщенным водным бикарбонатом натрия (4,0 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2R,5S)-трет-бутил 4-(6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-1-(4-(3-гидроксипропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Int-120e-1), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 699 [M+H]⁺.

Стадия F. Int-120f-1.

К перемешиваемой смеси трет-бутил (2R,5S)-4-(1-(4-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-изопропилпиридин-3-ил)-6-хлор-7-(3,6-дифтор-2-гидроксифенил)-2-оксо-1,2-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-ил)-2,5-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,14 г, 0,20 ммоль) в DCM (7,0 мл) добавляли трифенилфосфин (263 мг, 1,00 ммоль) и DIAD (0,195 мл, 1,00 ммоль). Смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Через 1 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с обращенной фазой (0-47% H₂O/MeCN) с получением Int-120f-1.

MS (ESI) m/z: 681 [M+H]⁺.

Стадия G. Int-120g-1.

К перемешиваемой смеси Int-120f-1 (50 мг, 0,073 ммоль) в циклопентилметиловом эфире (2,5 мл) и воде (0,20 мл) добавляли метилбороновую кислоту (13 мг, 0,22 ммоль), Cs₂CO₃ (48 мг, 0,15 ммоль) и хлор[ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин]-2-(2-аминобифенил)палладий(II) (4,9 мг, 7,3 мкмоль) при комнатной температуре (20°C) в атмосфере азота. Смесь нагревали до 90°C в течение 15 ч. Через 15 ч смеси давали охладиться до комнатной температуры. Смесь гасили насыщенным соевым раствором (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением Int-120g-1, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 661 [M+H]⁺.

Стадия H. Int-120h-1.

К смеси Int-120g-1 (48 мг, 0,073 ммоль) в DCM (1,0 мл) добавляли TFA (2,0 мл, 26 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением Int-120h-1 и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 561 [M+H]⁺.

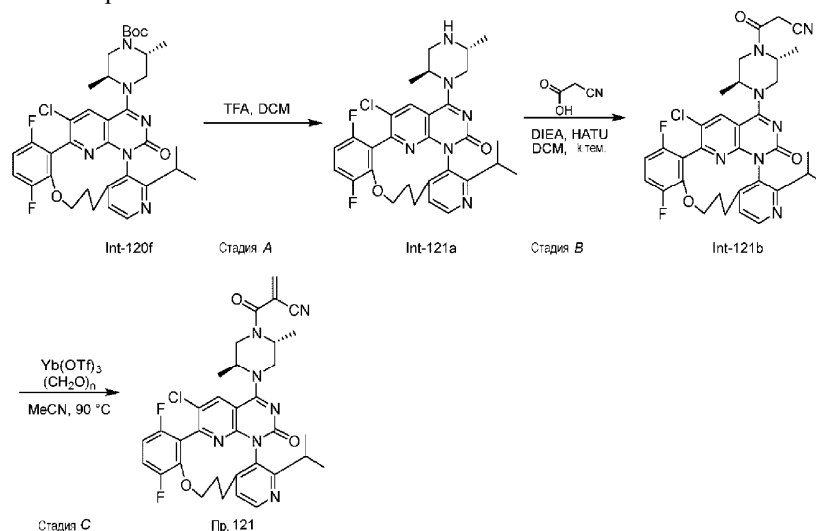
Стадия I. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-20-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-он (пример 120).

К смеси Int-120h-1 (38 мг, 0,068 ммоль) в DCM (2,0 мл) добавляли DIPEA (12 мкл, 0,068 ммоль) и акрилоилхлорид (5,5 мкл, 0,068 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре (20°C) в течение 30 мин. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150 мм×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃·H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN) с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-20-метил-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-4-он (пример 120).

MS (ESI) m/z: 615 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,47 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=12,1 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,23 (ддд, J=11,3, 9,2, 5,3 Гц, 1H), 6,96-6,73 (м, 2H), 6,34-6,25 (м, 1H), 5,86-5,78 (м, 1H), 5,05 (уш. с, 1H), 4,87-4,35 (м, 3H), 3,95-3,71 (м, 1H), 3,66 (уш. д, J=14,1 Гц, 1H), 3,59-3,51 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,10-2,99 (м, 1H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,61 (уш. дд, J=9,0, 7,0 Гц, 3H), 1,47 (дд, J=12,3, 6,8 Гц, 3H), 1,25 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,03 (дд, J=6,7, 3,9 Гц, 3H).

Пример 121. 2-[(2R,5S)-4-[20-Хлор-14,17-дифтор-4-оксо-6-(ггопан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенопиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил} проп-2-еннитрил.



Стадия А. Int-121a.

К раствору Int-120f (330 мг, 0,484 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме с получением Int-121a, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 581 [M+H]⁺.

Стадия В. Int-121b.

К раствору 2-цианоксусной кислоты (13,2 мг, 0,155 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) добавляли DIEA (0,108 мл, 0,620 ммоль) и HATU (118 мг, 0,310 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего к реакционному раствору добавляли Int-121a (90 мг, 0,16 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Смесь гасили водой (1 мл) и экстрагировали DCM (2×2 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18 100×30 мм, 5 мкм; условия: вода (0,1%TFA)-MeCN) с получением Int-121b.

MS (ESI) m/z: 648 [M+H]⁺.

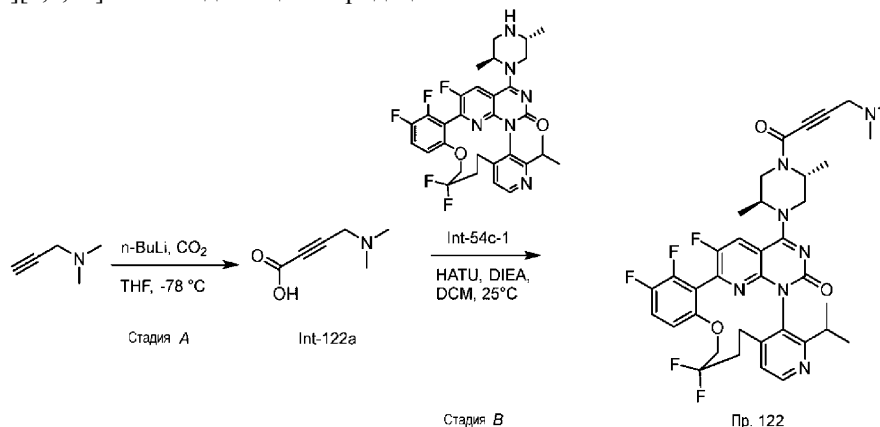
Стадия С. 2-{(2R,5S)-4-[20-Хлор-14.17-дифтор-4-оксо-6-(пропан-2-ил)-11.12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенотиридо[4.3-е]пиримидо[1.6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил}проп-2-еннитрил (пример 121).

К перемешиваемому раствору Int-121b (42 мг, 0,065 ммоль) в MeCN (0,5 мл) добавляли параформальдегид (3,9 мг, 0,13 ммоль) и затем это перемешивали при 90°C в течение 30 мин. Затем добавляли трифторметансульфонат иттербия(III) (4,0 мг, 6,5 мкмоль) в MeCN (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Без обработки, реакционную смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой (колонка: YMC-Actus Triart C18 100×30 мм, 5 мкм; условия: вода (0,1% TFA)-MeCN), с получением 2-{(2R,5S)-4-[20-хлор-14,17-дифтор-4-оксо-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4Н,10Н-1,18-этенотиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододецин-2-ил]-2,5-диметилпиперазин-1-карбонил}проп-2-еннитрил (пример 121).

MS (ESI) m/z: 660 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 8,73 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,26 (уш. д, J=12,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,31 (ддд, J=5,1, 9,3, 11,4 Гц, 1H), 6,97 (дт, J=3,5, 9,0 Гц, 1H), 6,57-6,42 (м, 2H), 4,83 (уш. с, 2H), 4,66 (уш. дд, J=2,9, 9,6 Гц, 1H), 4,43 (уш. с, 1H), 4,24-3,77 (м, 1H), 3,70 (уш. д, J=13,3 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,39 (уш. с, 2H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,59 (уш. д, J=6,7 Гц, 3H), 1,51-1,41 (м, 3H), 1,34 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,20-1,17 (м, 3H).

Пример 122. 2-{(2S,5R)-4-[4-(Диметиламино)бут-2-иноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]-пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклододецин-4-он.



Стадия А. 4-(Диметиламино)бут-2-иновая кислота (Int-122a).

К раствору N,N-диметилпроп-2-ин-1-амина (0,500 г, 6,01 ммоль) в THF (5 мл) добавляли н-бутиллитий (2,89 мл, 7,22 ммоль) (2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем в реакционный раствор барботировали сухой диоксид углерода в течение 10 мин. Смесь довели до pH 1 добавлением 35% водного раствора HCl (3 мл) и реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления THF. Затем остаток сушили лиофилизацией. Твердое вещество растворяли в EtOH (5 мл) и перемешивали при 65°C для растворения твердого вещества. Затем прозрачную реакционную смесь перемешивали при 0°C, при этом образовывался осадок. Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-(диметиламино)бут-2-иновой кислоты (Int-122a).

MS (ESI) m/z: 128 [M+H]⁺.

Стадия В. 2-{(2S,5R)-4-[4-(Диметиламино)бут-2-иноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]-пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклододецин-4-он (пример 122).

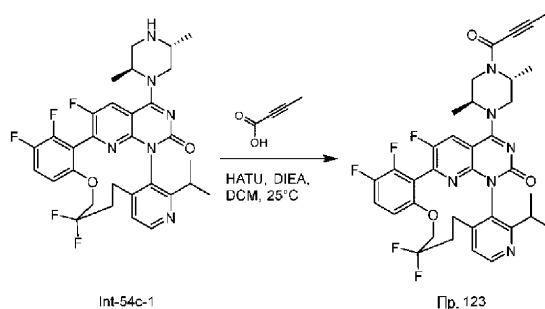
К раствору Int-54c-1 (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 4-(диметиламино)бут-2-иновую кислоту (6,2 мг, 0,049 ммоль), DIEA (0,017 мл, 0,098 ммоль) и HATU (19 мг, 0,049 ммоль) при 25°C. Полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN), с получением 2-{(2S,5R)-4-[4-(диметиламино)бут-2-иноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-

10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-она (пример 122).

MS (ESI) *m/z*: 724 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,53 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 1H), 7,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,88-6,79 (м, 1H), 5,14-4,80 (м, 2H), 4,46-4,36 (м, 1H), 4,18 (уш. т, J=13,1 Гц, 1H), 4,06-3,75 (м, 3H), 3,50 (д, J=3,4 Гц, 2H), 3,49-3,40 (м, 1H), 2,88-2,74 (м, 2H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,36 (д, J=3,8 Гц, 6H), 2,12-1,93 (м, 2H), 1,51 (дд, J=6,9, 11,1 Гц, 3H), 1,45-1,30 (м, 3H), 1,18 (дд, J=2,7, 6,7 Гц, 3H), 0,93 (дд, J=6,7, 10,2 Гц, 3H).

Пример 123. 2-[(2S,5R)-4-(Бут-2-иноил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-он.

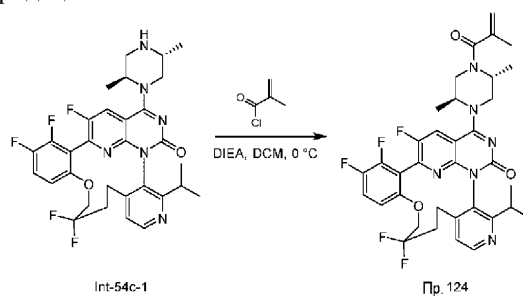


К раствору Int-54c-1 (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли бут-2-иновую кислоту (3,3 мг, 0,039 ммоль), DIEA (0,017 мл, 0,098 ммоль) и HATU (19 мг, 0,049 ммоль) при 25°C и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN), с получением 2-[(2S,5R)-4-(бут-2-иноил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-она (пример 123).

MS (ESI) *m/z*: 681 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄): δ 8,48 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,8, 13,5 Гц, 1H), 7,40 (кв, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,08 (уш. д, J=9,0 Гц, 1H), 5,06 (уш. с, 1H), 4,82-4,49 (м, 2H), 4,33-4,19 (м, 1H), 4,13 (кв, J=9,1 Гц, 1H), 3,80-3,41 (м, 3H), 2,89-2,70 (м, 3H), 2,11 (д, J=10,1 Гц, 5H), 1,61-1,50 (м, 3H), 1,46-1,28 (м, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,95 (т, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 124. 2-[(2S,5R)-2,5-Диметил-4-(2-метилпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-он.

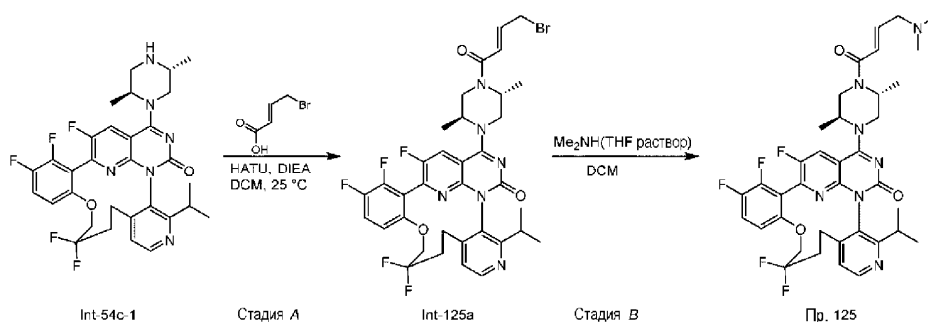


К раствору Int-54c-1 (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIEA (0,017 мл, 0,098 ммоль) и метакрилоилхлорид (6,8 мг, 0,065 ммоль) при 0°C и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. Растворитель удаляли продувкой азотом и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,05% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃)-ACN), с получением 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(2-метилпроп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-она (пример 124).

MS (ESI) *m/z*: 683 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ: 8,48 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,41-8,28 (м, 1H), 7,40 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 5,34 (уш. д, J=8,1 Гц, 1H), 5,24-4,98 (м, 2H), 4,69-4,46 (м, 2H), 4,37-3,46 (м, 5H), 2,91-2,68 (м, 3H), 2,28-1,96 (м, 5H), 1,57 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,46-1,31 (м, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,00-0,89 (м, 3H).

Пример 125. 2-[(2S,5R)-4-[(2E)-4-(Диметиламино)бут-2-еноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазаациклотридецин-4-он.



Стадия А. Int-125а.

К раствору Int-54c-1 (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли (Е)-4-бромбут-2-еновую кислоту (6,4 мг, 0,039 ммоль), DIEA (0,017 мл, 0,098 ммоль) и HATU (19 мг, 0,049 ммоль) при 25°C и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением Int-125а, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) m/z: 761 и 763 [M+H]⁺.

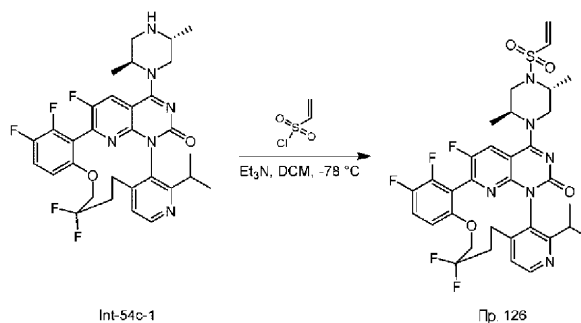
Стадия В. 2-{(2S,5R)-4-[(2E)-4-(Диметиламино)бут-2-еноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил}-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он (пример 125).

К раствору Int-125а (24 мг, 0,025 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли диметиламин (0,200 мл, 0,400 ммоль) (2 М в THF) при 25°C и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли продувкой азотом и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN), с получением 2-{(2S,5R)-4-[(2E)-4-(диметиламино)бут-2-еноил]-2,5-диметилпиперазин-1-ил}-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 125).

MS (ESI) m/z: 726 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-*d*₄) δ: 8,36 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=8,9, 20,0 Гц, 1H), 7,28 (кв, J=9,4 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (уш. д, J=9,3 Гц, 1H), 6,88-6,75 (м, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 5,01-4,78 (м, 2H), 4,62-4,24 (м, 2H), 4,01 (кв, J=9,2 Гц, 1H), 3,90-3,71 (м, 2H), 3,68-3,38 (м, 3H), 2,62 (д, J=6,7 Гц, 9H), 2,16-1,88 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36-1,20 (м, 3H), 1,06 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,82 (дд, J=6,7, 11,9 Гц, 3H).

Пример 126. 2-[(2S,5R)-4-(Этенсульфонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-он.



К раствору Int-54c-1 (20 мг, 0,033 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли TEA (0,014 мл, 0,098 ммоль) и этенсульфонилхлорид (6,2 мг, 0,049 ммоль) растворяли в DCM (0,5 мл) при -78°C, полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (0,5 мл) при -78°C и растворитель удаляли продувкой азотом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela DuraShell C18 150×25 мм, 5 мкм; условия: вода (0,05% NH₃·H₂O + 10 мМ NH₄HCO₃)-ACN), с получением 2-[(2S,5R)-4-(этенсульфонил)-2,5-диметилпиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4Н-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-*f*]пиримидо[1,6-*h*][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она (пример 126).

MS (ESI) m/z: 705 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 8,52 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12 (д, J=4,7 Гц, 1H), 6,88-6,77 (м, 1H), 6,48 (дд, J=9,8, 16,6 Гц, 1H), 6,31 (д, J=16,5 Гц, 1H), 6,02 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,01 (уш. с, 1H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,99-3,89 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,87-2,74 (м, 2H), 2,61-2,49 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 2H), 1,60 (уш. с, 3H), 1,32 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,92 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Биологические анализы

Процедура анализа SOS-катализируемого обмена нуклеотидов.

В анализе SOS-катализируемого обмена нуклеотидов используется предварительно сформированный комплекс рекомбинантного биотинилированного белка KRAS, содержащий мутации G12C/C51S/C80L/C118S (183 аминокислоты; биотин на K10; лидерная последовательность, представляющая собой AviTag; обозначенная как SEQ ID NO: 1 или "Биотинилированный белок KRAS G12C" далее), Bodipy-GDP и тербий-стрептавидин. К этому комплексу добавляют соединения, а затем после инкубации в течение 60 мин смесь обрабатывают рекомбинантным белком SOS и немеченным GTP. Низкомолекулярные ингибиторы стабилизируют комплекс Bodipy-GDP, тогда как необработанный белок быстро заменяет Bodipy-GDP на немеченный GTP, что приводит к снижению сигнала TR-FRET.

Биотинилированный белок KRAS G12C (SEQ ID NO: 1) разводят до 2 мкМ в буфере EDTA (20 мМ HEPES, 150 мМ хлорида натрия, 10 мМ EDTA и 0,01% Tween) и инкубируют при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем эту смесь дополнительно разбавляют до 90 нМ в буфере для анализа (20 мМ HEPES, 150 мМ хлорида натрия, 10 мМ хлорида магния и 0,005% Tween), содержащем 15 нМ тербий-стрептавидина (Invitrogen, catalog # PV3577) и 900 нМ Bodipy-GDP и инкубируют при комнатной температуре в течение 6 ч. Этот раствор называется биотинилированной смесью KRAS G12C.

Каждое тестируемое соединение (10 мМ маточный раствор в DMSO) разбавляли в DMSO для получения 10-точечной серии 3-кратных разведений в 384-луночном микропланшете с малым мертвым объемом (Labcyte, catalog # LP-0200). После проведения титрования 10 нл разбавленных соединений акустически распределяют в 384-луночный планшет (Corning, catalog # 3820) с использованием Echo 550 (Labcyte).

В каждую лунку планшета вносят 3 мкл биотинилированной смеси KRAS G12C, которую инкубировали в течение 6 ч и 3 мкл буфера для анализа с использованием BioRAPTR (Beckman Coulter) и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин. Затем в каждую лунку вносят 3 мкл 240 нМ рекомбинантного белка SOS человека и 9 мМ GTP (Sigma, G8877) в буфере для анализа и инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин.

Сигнал резонансный перенос энергии флуоресценции с временным разрешением планшета измеряют на планшет-ридере Envision (PerkinElmer): фильтр возбуждения = 340 нм; эмиссия1 = 495 нм; эмиссия2 = 520 нм; диχροичное зеркало = D400/D505; время задержки = 100 мкс. Сигнал каждой лунки определяют как отношение эмиссии при 520 нм к эмиссии при 495 нм. Процент эффекта каждой лунки определяют после нормализации по контрольным лункам, содержащим DMSO (отсутствие эффекта) или насыщающую концентрацию ингибитора (максимальный эффект). Кажущийся эффект как функция концентрации соединения соответствует четырехпараметрическому логистическому уравнению.

Процедура клеточного фосфо-ERK анализа.

Клетки NCI-H358 (ATCC® CRL-5807™) культивировали в колбе T150 в ростовой среде (среда RPMI 1640-GlutaMAX™-I (ThermoFisher Scientific 61870), содержащая 10% фетальной бычьей сыворотки (ThermoFisher Scientific 10091148)). Клетки собирали в ростовой среде после расщепления TrypLE (ThermoFisher scientific 12604021) и высевали в 384-луночный планшет для культивирования клеток, покрытый коллагеном (Corning 356702) при плотности 15000 клеток/лунку и инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение ночи. Получали титрование соединения доза-ответ и соответствующие количества соединений распределяли в 384-луночном промежуточном планшете с использованием жидкостного манипулятора Echo 550. Среду RPMI 1640-GlutaMAX™-I добавляли в промежуточный планшет и переносили в 384-луночный планшет для культивирования клеток, который инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 2 ч. После удаления среды из планшета клетки лизировали в лизирующем буфере из набора Alpha SureFire® Ultra™ Multiplex p-Erk и набора для анализа Total Erk (PerkinElmer MPSU-PTERK), содержащего смесь ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt™ (ThermoFisher Scientific 78446) при комнатной температуре при постоянном встряхивании при 300 об/мин в течение 30 мин. Затем клеточные лизаты переносили на планшет OptiPlate-384 (PerkinElmer 6005620) и определяли уровни фосфорилирования Erk и общий уровень Erk с помощью набора Alpha SureFire Ultra Multiplex p-Erk kit (PerkinElmer MPSU-PTERK) в соответствии с протоколом производителя. Планшеты для анализа считывали на мультимодальном считывателе планшетов EnVision (PerkinElmer) и отношение p-Erk к общему Erk в каждой лунке использовали в качестве окончательного показания. Кривые доза-ответ анализировали с использованием 4-параметрической логистической модели для расчета значений IC₅₀ с использованием программного обеспечения Spotfire.

Кажущаяся активность *in vitro* (IC₅₀) в анализе SOS-катализируемого обмена нуклеотидов с предварительным инкубированием в течение 60 мин перед добавлением SOS. Активность *in vitro* в клеточном фосфо-ERK анализе через 2 ч инкубации

Пример	IC ₅₀ (нМ) при 60 мин (SOS)	IC ₅₀ (нМ) pERK (клетка)
1a	11	21
2a	2677	13930
3a	4425	19090
3b	15	93
4a	2,4	1,5
4b	6886	1159
5	898	4445
6	9,2	45
7	6,9	34
8	3,5	2,2
9	1414	3832
10a	4,3	6,7
10b	2593	4382
11a	19	395
12a	3,9	6,9
13a	7,2	27
13b	8535	22100
14a	8,1	1240
15a	6,5	11
16a	9,8	79
16b	10	109
17a	11	66
17b	370	1179

047571

18a	10	35
19a	6,8	117
19b	4525	>30000
20a	12	30
20b	1379	4759
50	1,1	4,4
51-1	1,0	13
52	1,8	9,3
54	2,4	16
55	2,7	29
56	1,1	8,0
57	0,51	6,1
58	0,74	14
59	0,91	6,1
60	1,5	17
61	2,3	43
62	3,5	54
63	3,6	2,0
64	5,7	33
65	2,6	15
66	5,3	30
67	12	50
68	4,5	6,3
70	1,8	19
73	6,5	13
74	0,51	3,6
75	1,7	8,8
76	2,3	3,6
77	2,4	45
78	2,4	18
79	2,6	7,0
80	2,6	54
81	2,9	21
82	5,9	36

83	11	8,9
84	38	119
85	47	198
86	64	389
87	461	3210
88	1,1	96
89	71	4156
90	1,4	6,8
91	113	410
92	0,71	12
93	31	572
94	3,4	42
95	2,5	15
96	3,8	32
97	0,56	3,0
98	11	49
99	12	22
100	25	508
101	29	137
102	35	149
103	107	847
104	1468	8852
105	1910	3599
106	2553	5617
107	10	20
108	20	68
109	2,3	21
110	4,5	23
111	17	154
112	23	26
113	33	113
114	43	112
115	237	1021
116	1100	2726
117	17	44
118-1	192	651
118-2	54	1219
119	2,6	5,1
120	4,3	11
121	195	>30000

Последовательность белка.

Биотинилированный белок KRAS G12C.

GLNDIFEAQKIEWHETEKLVVVGACGVGKSALTIQLIQNHVFVEYDPTIEDSYR
 KQVVIDGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRGTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHNYREQIK
 RVKDSSEDPVPMVLVGNKSDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLV
 REIRKHKEK (SEQ ID NO:1)

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:
 2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-18,21-дифтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-энопиридо[4,3-f]пиримидо[1,6-h][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;
 (5aS_a,17R_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-e]пиримидо[1,6-g][1,4,7,9]бензодиокса-

диазациклододecin-4-она;

(5aS_a,17aR_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-14,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(²H)гидро](11,12-²H₂)-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г]-[1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододecin-4-она;

(5aS_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18,21-тетрафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-ф]пиримидо[1,6-г][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;

(5aS_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-ф]пиримидо[1,6-г][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;

(5aS_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,15,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-ф]пиримидо[1,6-г][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;

(5aS_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,16,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-ф]пиримидо[1,6-г][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;

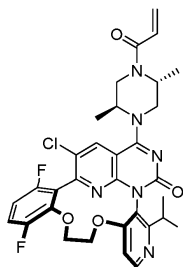
(5aS_a,17aR_a)-20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-16,17-дифтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-ди[(²H)гидро](11,12-²H₂)-4H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,4,7,9]бензодиоксадиазациклододecin-4-она;

2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,17,18,21-пентафтор-6-(пропан-2-ил)-10,11,12,13-тетрагидро-4H-1,19-(этанндилиден)дипиримидо[4,5-ф:1',6'-г][1,8,10]бензоксадиазациклотридецин-4-она;

21-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-12,12,18-трифтор-6-(пропан-2-ил)-12,13-дигидро-4H,11H-1,19-(этанндилиден)пиридо[4,3-ф]пиримидо[1,6-г][1,5,8,10]бензодиоксадиазациклотридецин-4-она;

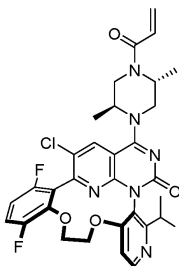
20-хлор-2-[(2S,5R)-2,5-диметил-4-(проп-2-еноил)пиперазин-1-ил]-17-фтор-6-(пропан-2-ил)-11,12-дигидро-4H,10H-1,18-(этанндилиден)пиридо[4,3-е]пиримидо[1,6-г][1,7,9]бензоксадиазациклододecin-4-она или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединение, имеющее формулу

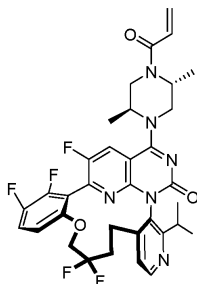


или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение, имеющее формулу



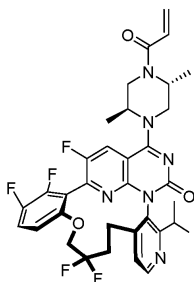
4. Соединение, имеющее формулу



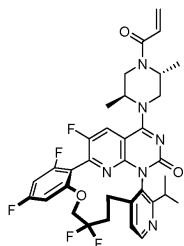
или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, имеющее формулу

047571

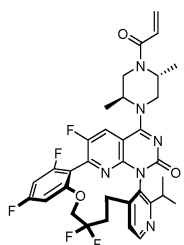


6. Соединение, имеющее формулу

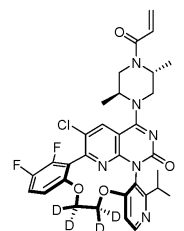


или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение, имеющее формулу

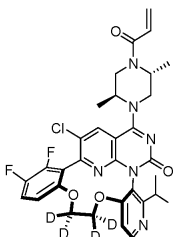


8. Соединение, имеющее формулу

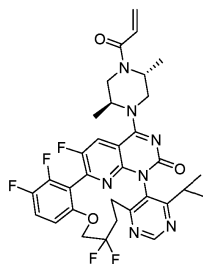


или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, имеющее формулу

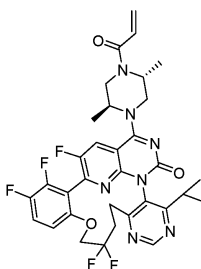


10. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение, имеющее формулу



12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-11 и фармацевтически приемлемый носитель.

13. Способ ингибирования мутантного по G12C белка крысиной саркомы Кирстена (KRAS G12C), включающий приведение в контакт белка KRAS G12C с соединением или его фармацевтически приемлемой солью по любому из пп.1-11, для ингибирования активности белка KRAS G12C.

14. Способ лечения рака, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

15. Способ по п.14, дополнительно включающий введение субъекту дополнительного активного средства, где дополнительное активное средство представляет собой противораковое средство.

16. Способ по п.15, где противораковое средство выбирают из ингибитора EGFR, анти-PD-1 средства, ингибитора SHP2 и ингибитора ERK.

17. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 в терапии.

18. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для лечения рака.

19. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения рака.

20. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 и дополнительного противоракового средства для лечения рака.

21. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-11 и дополнительного противоракового средства для получения лекарственного средства для лечения рака.

22. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-11, для лечения рака.

23. Применение фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-11 и дополнительное противораковое средство, для лечения рака.

