

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393370 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.03.14

(22) Дата подачи заявки
2022.06.23

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

(54) ИНГИБИТОРЫ HER2 С МУТАЦИЯМИ

(31) 63/215,435; 63/294,590; 63/350,495

(32) 2021.06.26; 2021.12.29; 2022.06.09

(33) US

(86) PCT/IB2022/055827

(87) WO 2022/269531 2022.12.29

(71) Заявитель:
ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US)

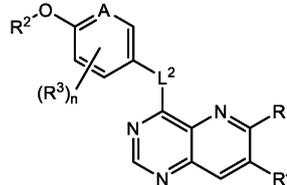
(72) Изобретатель:

Эллис Брайан Дэниел, Хикен Эрик
Джеймс, Лаирд Эллен Рут, Лаззара
Николас Чарльз, Ньюхаус Брэдли
Джон, Пажк Спенсер Филлип, Роузен
Рэйчел Зои, Шелл Расселл Эндрю
(US)

(74) Представитель:

Бильяк А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Данное изобретение относится к соединениям формулы (I)



их энантиомерам и к фармацевтически приемлемым солям соединений формулы (I) и указанных энантиомеров, где A, L², R¹, R², R³, R⁴ и n такие, как определено в данном документе. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам и применению таких соединений, солей и композиций для лечения аномального роста клеток, включая рак, у нуждающегося в этом субъекта.

A1

202393370

202393370

A1

PCT/IB2022/055827

МПК:

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

ИНГИБИТОРЫ HER2 С МУТАЦИЯМИ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Ссылка на Перечень последовательностей

Эта заявка подана в электронном виде через EFS-Web и включает в себя представленный в электронном виде перечень последовательностей в формате .txt. Файл .txt содержит перечень последовательностей под названием "PC072760A_SEQ_LISTING_ST25.txt", созданный 13 июня 2022 года и имеющий размер 6 КВ. Перечень последовательностей, содержащийся в файле .txt, является частью описания изобретения и включен в него во всей его полноте посредством ссылки.

Область изобретения

Изобретение относится к соединениям пиридо[3,2-*d*]пиримидина, которые действуют как ковалентные ингибиторы HER2. Изобретение относится к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применению. Изобретение также относится к получению соединений по изобретению и промежуточных соединений для их получения, композиций, содержащих соединения по изобретению, и к применению соединений по изобретению, включающему лечение аномального роста клеток, такого как рак, у субъекта.

Описание состояния предшествующего уровня техники

Рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (ErbB2, также известный как HER2) представляет собой рецепторную тирозинкиназу, принадлежащую семейству из четырех киназ (EGFR, ErbB2, ErbB3 и ErbB4). Роль амплификации HER2 в онкологии хорошо известна, особенно при раке молочной железы, желудка, легкого и толстой кишки. Известно также, что рак молочной железы с амплифицированным HER2 легко метастазирует и развивает метастазы в головном мозге. Известны такие ингибиторы HER2, как тукатиниб, лапатиниб, нератиниб, сапитиниб, позиотиниб, канертиниб, TAK-285 и варлитиниб, но не все эти ингибиторы HER2 являются селективными. Дополнительно, существуют моноклональные антитела, применяемые при HER2-положительных формах рака, такие как трастузумаб и пертузумаб.

Все чаще сообщается об активирующих мутациях в гене HER2. Одним из распространенных типов мутации в HER2 является инсерционная мутация. Часто

встречающейся инсерционной мутацией является мутация YVMA в HER2 в экзоне 20. Известно также, что формы рака с мутациями в HER2 метастазируются и развивают метастазы в головном мозге (см. Subramanian, Janakiraman, *et al.* "Emergence of ErbB2 Mutation as a Biomarker and Actionable Target in Solid Cancers." The Oncologist. 24(12) (2019): pp. e1303-e1314; и Offin, Michael, *et al.* "Frequency and outcomes of Brain Metastases in Patients with HER2-Mutant Lung Cancers." Cancer. 125(24) (2019): pp. 4380-4387.

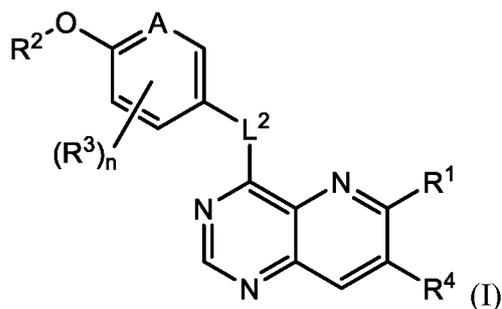
Остается потребность в обнаружении ингибиторов HER2 с мутацией, имеющих новые профили активности, таких как селективные ингибиторы HER2 с мутацией, которые могут быть полезны для лечения форм рака или других пролиферативных заболеваний или состояний с мутациями в HER2. Кроме того, ингибиторы HER2 с мутацией, проникающие в головной мозг, могут быть полезны в лечении метастазов рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, включая метастазы рака с амплифицированным HER2 с мутацией или HER2 с мутацией-положительного рака в головном мозге.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно настоящему изобретению предложены, в части, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ковалентно ингибировать активность HER2, включая HER2 с мутациями, воздействуя на биологические функции. В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения, которые селективны по отношению к HER2 с мутациями. В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения с аффинностью к ингибированию HER2 и HER2 с мутациями, превышающей их аффинность к ингибированию EGFR. В некоторых воплощениях изобретения предложены соединения, которые могут ингибировать активность метастазов HER2-положительного рака или рака с амплифицированным HER2 в головном мозге. В дополнительном воплощении изобретения предложены соединения, которые могут ингибировать активность метастазов HER2 с мутацией-положительного рака или рака с амплифицированным HER2 с мутацией в головном мозге. Также предложены фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения или соли по изобретению, сами по себе или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами.

Согласно настоящему изобретению также предложены, в части, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций по изобретению, и способы применения вышеуказанного.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где A, L₁, L₂, R¹, R², R³, R⁴ и n такие, как определено в данном документе.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В еще одном дополнительном аспекте фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Согласно изобретению также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта, нуждающегося в таком лечении. В некоторых воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток, в частности рака, у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства, в

частности лекарственного средства для лечения аномального роста клеток, такого как рак.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении рака.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в

данном документе, для применения в терапии.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в любом воплощении, описанном в данном документе, для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы (I) можно вводить в виде единственных агентов или можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности со стандартными лечебными агентами, подходящими для конкретного типа рака.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или ослабления аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного мутациями HER2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства, в частности рака.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного метастазами рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого HER2 с мутациями, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения

формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого метастазами рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В дополнительном аспекте изобретения предложены способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с дополнительным противораковым терапевтическим агентом в количествах, которые вместе являются эффективными в лечении указанного аномального роста клеток. В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования активности мутаций HER2 у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования активности метастазирования рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Каждое из воплощений соединений по настоящему изобретению, описанных ниже, может быть объединено с одним или более другими воплощениями соединений по настоящему изобретению, описанными в данном документе, если оно не является несовместимым с воплощением(ями), с которым(и) оно объединено.

Кроме того, каждое из нижеследующих воплощений, описывающих изобретение, предусматривает в своем объеме фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза “или его фармацевтически приемлемая соль” подразумевается в описании всех соединений, описанных в настоящем документе, если прямо не указано иное.

Помимо того, что соединения формулы (I) полезны для лечения людей, они также полезны для ветеринарного лечения животных-компаньонов, экзотических животных и сельскохозяйственных животных.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение легче понять из нижеследующего подробного описания предпочтительных воплощений изобретения и Примеров, включенных в данный документ. Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем документе, предназначена только для описания конкретных воплощений и не является

ограничивающей. Следует понимать также, что, если конкретно не определено в данном документе, терминология имеет ее традиционное значение, известное в релевантной области техники. В случае если одна или более включенных литературных публикаций или подобных материалов отличаются от или противоречат этой заявке, включая, но без ограничения ими, определенные термины, употребление терминов, описанные методы или т.п., эта заявка имеет преимущество.

Определения

Используемая в данном документе форма единственного числа охватывает множественное число, если не указано иное. Например, "заместитель" охватывает один или более заместителей.

Описанное в данном документе изобретение может быть осуществлено на практике в отсутствие любого(ых) элемента(ов), конкретно не раскрытых в данном документе. Так, например, в каждый случае в данном документе любой из терминов "содержащий", "по существу состоящий из" и "состоящий из" может быть заменен каждым из других двух терминов.

Соединения по изобретению означают соединения формулы (I), формулы (Ia), формулы (II) или формулы (III), а также соединения всех Примеров.

"Алкил" в данном документе означает насыщенный одновалентный алифатический углеводородный радикал, включающий группы с прямой цепью и разветвленной цепью, имеющие конкретное количество атомов углерода.

Некоторые алкильные группировки могут быть указаны в сокращенном виде, например метил ("Me"), этил ("Et"), пропил ("Pr") и бутил ("Bu"), и дополнительные сокращения использованы для обозначения конкретных изомеров соединений, например 1-пропил или *n*-пропил ("*n*-Pr"), 2-пропил или изопропил ("*i*-Pr"), 1-бутил или *n*-бутил ("*n*-Bu"), 2-метил-1-пропил или изобутил ("*i*-Bu"), 1-метилпропил или *втор*-бутил ("*s*-Bu"), 1,1-диметилэтил или *трет*-бутил ("*tert*-Bu") и т.п. Сокращения иногда используются в сочетании с сокращениями элементов и химических структур, например метанол ("MeOH") или этанол ("EtOH").

Когда заместитель определен как комбинация двух групп (например, алкоксиалкил), рассматриваемая группировка всегда присоединена по второй из двух названных групп (в этом случае алкил). Так, например, этоксиметил соответствует $\text{CH}_2\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-}$.

"Гетероцикл", или "гетероциклический", или "гетероциклил" в данном документе могут быть использованы взаимозаменяемым образом для обозначения неароматической насыщенной кольцевой системы, содержащей конкретное количество кольцевых атомов,

содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца, где кольцевые атомы S возможно замещены одной или двумя группами оксо (т.е. $S(O)_q$, где q равно 0, 1 или 2), и где гетероциклическое кольцо связано с основной молекулой через кольцевой атом, который может представлять собой C или N. Гетероциклические кольца включают кольца, которые являются спироциклическими, мостиковыми или конденсированными с одним или более другими гетероциклическими или карбоциклическими кольцами, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле является атом гетероциклической части кольцевой системы. Предпочтительно, гетероциклические кольца содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и $S(O)_q$, в качестве членов кольца, и более предпочтительно от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, при условии, что такие гетероциклические кольца не содержат двух смежных атомов кислорода.

Гетероциклы типично включают 3-10-членные гетероциклические группы, и более предпочтительно 4-10 или 4-7-членные гетероциклические группы, в соответствии с определением в данном документе.

Примеры насыщенных гетероциклов включают, но без ограничения ими, оксиран (оксиранил), тиран (тиаранил), азиридин (азиридирил), оксетан (оксетанил), тиетан (тиетанил), азетидин (азетидинил), тетрагидрофуран (тетрагидрофуранил), тетрагидротиофен (тетрагидротиофенил), пирролидин (пирролидинил), тетрагидропиран (тетрагидропиранил), тетрагидротиопиран (тетрагидротиопиранил), пиперидин (пиперидинил), 1,4-диоксан (1,4-диоксанил), 1,4-оксатиаран (1,4-оксатаранил), морфолин (морфолинил), 1,4-дитиан (1,4-дитианил), пиперазин (пиперазинил), тиоморфолин (тиоморфолинил), оксепан (оксепанил), тиепан (тиепанил), азепан (азепанил), 1,4-диоксепан (1,4-диоксепанил), 1,4-оксатиепан (1,4-оксатиепанил), 1,4-оксаазепан (1,4-оксаазепанил), 1,4-тиеазепан (1,4-тиеазаранил), 1,4-диазепан (1,4-диазепанил) и 1,4-дитиепан (1,4-дитиепанил).

Понятно, что не более двух атомов N, O или S обычно соединены последовательно, за исключением случаев, когда группа оксо присоединена к S с образованием сульфонильной группы, или в случае некоторых гетероарильных колец, таких как триазол, тетразол, оксадиазол, тиadiaзол, триазин и т.п.

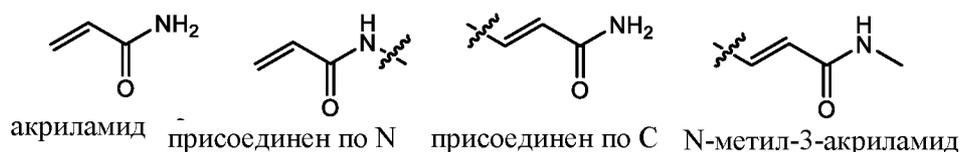
"Арил" в данном документе означает возможно замещенную моноциклическую или конденсированную бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую общеизвестные характеристики ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную π -электронную систему.

"Гетероарил" в данном документе означает моноциклическую или

конденсированную бициклическую или полициклическую кольцевую систему, имеющую общеизвестные характеристики ароматичности, которая содержит конкретное количество кольцевых атомов, как определено выше для “арила”, которые включают по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Наличие гетероатома обеспечивает ароматичность в 5-членных кольцах, а также в 6-членных кольцах. Типично, гетероарильные группы содержат от 5 до 12 кольцевых атомов (“5-12-членный гетероарил”), и более предпочтительно от 5 до 10 кольцевых атомов (“5-10-членный гетероарил”). В предпочтительном воплощении гетероарильная группа содержит от 9 до 10 членов (“9-10-членный гетероарил”). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца при условии сохранения ароматичности. Так, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через атом C, а 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через атом C или атом N. Гетероарильные группы также могут быть конденсированы с другим арильным или гетероарильным кольцом или конденсированы с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Примеры незамещенных гетероарильных групп включают, но без ограничения ими, моноциклические гетероарильные группы, такие как пиррол (пирролил), фуран (фуранил), тиофен (тиофенил), пиразол (пиразолил), имидазол (имидазолил), изоксазол (изоксазолил), оксазол (оксазолил), изотиазол (изотиазолил), тиазол (тиазолил), 1,2,3-триазол (1,2,3-триазолил), 1,3,4-триазол (1,3,4-триазолил), 1-окса-2,3-диазол (1-окса-2,3-диазолил), 1-окса-2,4-диазол (1-окса-2,4-диазолил), 1-окса-2,5-диазол (1-окса-2,5-диазолил), 1-окса-3,4-диазол (1-окса-3,4-диазолил), 1-тия-2,3-диазол (1-тия-2,3-диазолил), 1-тия-2,4-диазол (1-тия-2,4-диазолил), 1-тия-2,5-диазол (1-тия-2,5-диазолил), 1-тия-3,4-диазол (1-тия-3,4-диазолил), тетразол (тетразолил), пиридин (пиридинил), пиридазин (пиридазинил), пиримидин (пиримидинил) и пиразин (пиразинил), и конденсированные гетероарильные группы, такие как бензофуран (бензофуранил), бензотиофен (бензотиофенил), индол (индолил), бензимидазол (бензимидазолил), индазол (индазолил), бензотриазол (бензотриазолил), пирроло[2,3-*b*]пиридин (пирроло[2,3-*b*]пиридинил), пирроло[2,3-*c*]пиридин (пирроло[2,3-*c*]пиридинил), пирроло[3,2-*c*]пиридин (пирроло[3,2-*c*]пиридинил), пирроло[3,2-*b*]пиридин (пирроло[3,2-*b*]пиридинил), имидазо[4,5-*b*]пиридин (имидазо[4,5-*b*]пиридинил), имидазо[4,5-*c*]пиридин (имидазо[4,5-*c*]пиридинил), пиразоло[4,3-*d*]пиридин (пиразоло[4,3-*d*]пиридинил), пиразоло[4,3-*c*]пиридин (пиразоло[4,3-*c*]пиридинил), пиразоло[3,4-*c*]пиридин (пиразоло[3,4-*c*]пиридинил), пиразоло[3,4-*b*]пиридин (пиразоло[3,4-*b*]пиридинил), изоиндол (изоиндолил), индазол

(индазолил), пурин (пуринил), индолизин (индолизинил), имидазо[1,2-*a*]пиридин (имидазо[1,2-*a*]пиридинил, имидазо[1,5-*a*]пиридин (имидазо[1,5-*a*]пиридинил, пиразоло[1,5-*a*]пиридин (пиразоло[1,5-*a*]пиридинил), пирроло[1,2-*b*]пиридазин (пирроло[1,2-*b*]пиридазинил), имидазо[1,2-*c*]пиримидин (имидазо[1,2-*b*]пиридазинил), хинолин (хинолинил), изохинолин (изохинолинил), циннолин (циннолинил), хиназолин (хиназолинил), хиноксалин (хиноксалинил), фталазин (фталазинил), 1,5-нафтиридин (1,5-нафтиридинил), 1,6-нафтиридин (1,6-нафтиридинил), 1,7-нафтиридин (1,7-нафтиридинил), 1,8-нафтиридин (1,8-нафтиридинил), 2,6-нафтиридин (2,6-нафтиридинил), 2,7-нафтиридин (2,7-нафтиридинил), пиридо[3,2-*d*]пиримидин (пиридо[3,2-*d*]пиримидинил), пиридо[4,3-*d*]пиримидин (пиридо[4,3-*d*]пиримидинил), пиридо[3,4-*d*]пиримидин (пиридо[3,4-*d*]пиримидинил), пиридо[2,3-*d*]пиримидин (пиридо[2,3-*d*]пиримидинил), пиридо[2,3-*b*]пиразин (пиридо[2,3-*b*]пиразинил), пиридо[3,4-*b*]пиразин (пиридо[3,4-*b*]пиразинил), пиримидо[5,4-*d*]пиримидин (пиримидо[5,4-*d*]пиримидинил), пиразино[2,3-*b*]пиразин (пиразино[2,3-*b*]пиразинил) и пиримидо[4,5-*d*]пиримидин (пиримидо[4,5-*d*]пиримидинил). Гетероарильная группа является незамещенной или замещена, как дополнительно описано в данном документе.

“Акриламид” в данном документе означает группу $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, где эта группа может быть присоединена по атому азота, $\text{CH}_2=\text{CHC}(=\text{O})\text{NH}-$, или атому углерода, $-\text{CHCHC}(=\text{O})\text{NH}_2$. Акриламидная группа может быть замещенной, такой как *N*-метил-3-акриламид $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{NHCH}_3$.



“Галоген” или “галогено” в данном документе означает фтор, хлор, бром и йод (F, Cl, Br, I). Предпочтительно, галоген относится к фтору или хлору (F или Cl).

“Оксо” в данном документе относится к атому кислорода, связанному двойной связью ($=\text{O}$).

“Винилсульфонил” в данном документе означает группу $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$.

“Возможный” или “возможно” означает, что описанное после этих слов событие или обстоятельство не обязательно может иметь место, и описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда нет.

Термины “возможно замещенный” и “замещенный или незамещенный” используются взаимозаменяемым образом и указывают на то, что конкретная описываемая группа может не иметь не являющихся водородом заместителей (т.е. является незамещенной), или группа может иметь один или более не являющихся

водородом заместителей (т.е. является замещенной). Если конкретно не указано иное, общее количество заместителей, которые могут присутствовать, равно количеству атомов Н, присутствующих на незамещенной форме описываемой группы. В тех случаях, когда возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, такой как заместитель оксо (=O), тогда эта группа занимает две доступные валентности, поэтому общее количество других заместителей, которые включены, снижается на два. В случае если возможные заместители выбраны независимо из перечня альтернатив, то выбранные группы являются одинаковыми или разными. По всему тексту описания изобретения будет понятно, что количество и природа возможных групп-заместителей будет ограничено в той степени, в которой такие замещения имеют химический смысл.

Часто группа, описанная в данном документе как возможно замещенная “одной или более” группами-заместителями, возможно замещена 1-4, предпочтительно возможно замещена 1-3 и более предпочтительно возможно замещена 1-2 такими заместителями. Указание в данном документе, что группа “возможно замещена одним или более” из перечня возможных заместителей, может быть заменено выражением “возможно замещена 1-4”, “возможно замещена 1-3”, “возможно замещена 1-2”, “возможно замещена одним, двумя, тремя или четырьмя”, “возможно замещена одним, двумя или тремя” или “возможно замещена одним или двумя” такими возможными группами-заместителями.

Если заместители описаны как “независимо выбранные” из группы, то каждый заместитель выбран независимо от другого. Каждый заместитель, следовательно, может быть одним и тем же или отличающимся от другого(их) заместителя(ей).

“Фармацевтически приемлемый” в данном документе означает, что вещество или композиция совместимо(а) химически и/или токсикологически с другими ингредиентами в составе композиции и/или с млекопитающим, подлежащим лечению ею.

“HER2 с мутациями” в данном документе означает одну или более мутаций в рецепторной тирозинпротеинкиназе HER2. В некоторых воплощениях мутация в HER2 представляет собой вставку YVMA (SEQ ID NO: 2) в экзоне 20 HER2 (“HER2-YVMA”). HER2 с мутацией может означать одну или более мутаций в рецепторной тирозинпротеинкиназе HER2.

“Селективный”, использованный в данном документе для описания функционально определенного ингибитора лиганда рецептора или фермента, означает избирательный по отношению к определенному рецептору или подтипу фермента по сравнению с другими подтипами рецепторов или ферментов в одном и том же семействе. К примеру, селективный ингибитор HER2 с мутацией представляет собой соединение, которое ингибирует подтип фермента с вставкой HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) более эффективно,

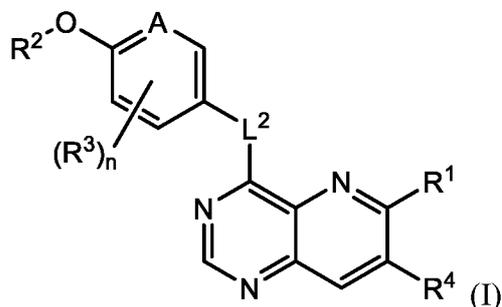
чем подтип фермента EGFR. Такая селективность в одном воплощении является по меньшей мере 2-кратной (по результатам измерения с использованием обычных анализов на связывание), или в другом воплощении по меньшей мере 10-кратной, или в дополнительном воплощении по меньшей мере 100-кратной.

Дополнительные сокращения, использованные в заявке, включают: приблизительно (“~”), ацетил (“Ac”), ацетонитрил (“ACN”), ацетокси (“AcO” или “OAc”), водный (“водн.”), бензил (“Bn”), метиленхлорид/дихлорметан/CH₂Cl₂ (“DCM”), диэтиламин (“DEA”), диизопропилэтиламин (“DIPEA”), *N,N*-диметилацетамид (“DMA”), 4-диметиламинопиридин (“DMAP”), *N,N*-диметилформаид (“DMF”), диметилсульфоксид (“DMSO”), этилацетат (“EtOAc”), часы (“ч”), 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксида гексафторфосфат (“НАТУ”), уксусная кислота (“HOAc” или “AcOH”), изопропиловый спирт (“IPA”), минуты (“мин”), масс-спектрометрия (“МС”), метил-*трет*-бутиловый эфир (“МТБЕ”), фенил (“Ph”), коэффициент удерживания (“Rf”), время удерживания (“rt”), насыщенный (“насыщ.”), сверхкритическая флюидная хроматография (“СФХ”), пропилфосфоновый ангидрид (“ТЗР”), трифторуксусная кислота (“TFA”), тетрагидрофуран (“THF”), тонкослойная хроматография (“ТСХ”).

Связь, втянутая в кольцевую систему (в отличие от соединенной в отдельной вершине), указывает на то, что связь может быть присоединена к любому из подходящих кольцевых атомов. Волнистая линия ($\frac{3}{4}$), пересекающая связь, показывает точку присоединения.

Соединения ингибиторы HER2 с мутацией

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из атома углерода и атома азота, где R³ может быть связан с A, когда A представляет собой углерод;

R¹ выбран из группы, состоящей из -L¹-R⁵, -NR⁶R⁷, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила;

R² представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий

один, два или три гетероатома, выбранные из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C₁-Сзалкила;

каждый R³ независимо выбран из галогена, метила, дифторметила и трифторметила;

R⁴ представляет собой водород, хлор или метокси;

L¹ выбран из группы, состоящей из связи, CHR⁸, O, NR⁸ и S;

L² выбран из NH и O;

R⁵ представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероцикл замещен одним R⁶ и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила;

R⁶ выбран из группы, состоящей из циано, 1-проп-2-ен-1-она, группы 1-(2-фторпроп-2-ен-1-он), группы 1-(2-метилпроп-2-ен-1-он), группы *N*-(*N*-метилакриламид), 1-бут-2-ин-1-она, винилсульфонила и (бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона;

R⁷ и R⁸ независимо представляют собой водород или метил; и

n равно 0, 1 или 2.

В предпочтительном воплощении формулы (I) A представляет собой углерод, где R³ может быть связан с A.

В предпочтительном воплощении формулы (I) L² представляет собой NH.

В одном воплощении формулы (I) R¹ выбран из группы, состоящей из -L¹-R⁵, -NR⁶R⁷, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила. В одном воплощении формулы (I) R¹ выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-

диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-
 диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила,
 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-
 3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-
 ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила,
 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-
 акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-
 акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-
 метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-
 азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-
 этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-
 (дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-
 диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-
 (бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-
 (бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-
 диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-
 фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-
 диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-
 иноил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-
 акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила,
 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-
 азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-
 азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-
 иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-
 ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-
 8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-
 ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-
 1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-
 5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-
 акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-
 циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-
 (метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-
 акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-
 2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-

ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламид, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ил, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ил, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида и проп-2-ен-1-она.

В предпочтительном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$ и $-NR^6R^7$. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-

3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ил, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-акриламида, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-

1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В предпочтительном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из L^1-R^5 и $-NR^6R^7$. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида и *N*-

метил-*N*-акриламида.

В дополнительном предпочтительном воплощении формулы (I) R¹ представляет собой -L¹-R⁵. В одном воплощении формулы (I) R¹ выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-

азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила. В дополнительном предпочтительном воплощении формулы (I) R¹ представляет собой

-L¹-R⁵. В одном воплощении формулы (I) R¹ выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-

ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила и 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-диазабцикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабцикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабцикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабцикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабцикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабцикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабцикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабцикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-

диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-

акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабцикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида и проп-2-ен-1-она.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 4-акрилоилпиперазин-1-ил. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабцикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-

акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 4-акрилоилпиперазин-1-ил. В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида и проп-2-ен-1-она.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат или 4-акрилоилпиперазин-1-ил. В одном воплощении формулы (I), R^1 выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-

диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метил, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-

(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-дiazаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат или 4-акрилоилпиперазин-1-ил. В одном воплощении формулы (I), R^1 выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида и проп-2-ен-1-она.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-

акрилоилпиперидин-4-олат, 4-акрилоилпиперазин-1-ил или 1-акрилоилпиперидин-4-ил. В одном воплощении формулы (I) R¹ выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламид, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-

азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*трет*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

В одном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила, где R^1 не представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат, 4-акрилоилпиперазин-1-ил или 1-акрилоилпиперидин-4-ил. В одном воплощении формулы (I), R^1 выбран из группы, состоящей из 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-diazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-diazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-

акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[*c*]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида и проп-2-ен-1-она.

В предпочтительном воплощении формулы (I) R^1 выбран из группы, состоящей из 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила.

В одном воплощении формулы (I) L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR^8 и S. В предпочтительном воплощении формулы (I) L^1 выбран из группы, состоящей из связи или O. В дополнительном предпочтительном воплощении L^1 представляет собой связь (т.е. R^1 представляет собой R^5).

В одном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 4-9-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из азота и кислорода, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила. В некоторых воплощениях формулы (I) R^5 связан с L^1 по гетероатому азота в гетероцикле. В некоторых воплощениях формулы (I) R^5 связан с L^1 по атому углерода в гетероцикле. В одном воплощении формулы (I) R^6 замещен по кольцевому атому азота R^5 .

В одном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила и трифторметила. В некоторых воплощениях формулы (I) R^5 связан с L^1 по гетероатому азота в гетероцикле. В некоторых воплощениях формулы (I) R^5 связан с L^1 по атому углерода в гетероцикле. В одном воплощении формулы (I) R^6 замещен по кольцевому атому азота R^5 .

В предпочтительном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и также замещен 1 или 2 метильными группами. В дополнительном предпочтительном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл замещенный одним R^6 и также замещен 2

метильными группами. В еще одном дополнительном предпочтительном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и также замещен 2 метильными группами. В некоторых воплощениях формулы (I) R^5 выбран из группы, состоящей из 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила и 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила.

В предпочтительном воплощении формулы (I) L^1 представляет собой связь, и R^5 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N и O, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила. В дополнительном предпочтительном воплощении формулы (I) R^6 выбран из 1-проп-2-ен-1-она и 1-бут-2-ин-1-она. В предпочтительном воплощении формулы (I) R^6 представляет собой 1-проп-2-ен-1-он. В дополнительном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 метильными группами. В предпочтительном воплощении формулы (I) R^5 представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 2 гетероатома азота, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и замещен 1 или 2 метильными группами.

В одном воплощении формулы (I) R^6 выбран из группы, состоящей из циано, 1-проп-2-ен-1-она ($-C(=O)C(H)=CH_2$), группы 1-(2-фторпроп-2-ен-1-он) ($-C(=O)C(F)=CH_2$), группы 1-(2-метилпроп-2-ен-1-он) ($-C(=O)C(CH_3)=CH_2$), группы *N*-(*N*-метилакриламид) ($-N(CH_3)C(=O)C(H)=CH_2$), 1-бут-2-ин-1-она ($-C(=O)C\equiv CCH_3$), винилсульфонила и (бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона. В другом воплощении формулы (I) R^6 выбран из группы, состоящей из 1-проп-2-ен-1-она, 1-бут-2-ин-1-она, винилсульфонила и (бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона. В предпочтительном воплощении формулы (I) R^6 представляет собой 1-проп-2-ен-1-он.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий два-три гетероатома, выбранные из N и S, где бициклический гетероарил возможно может быть

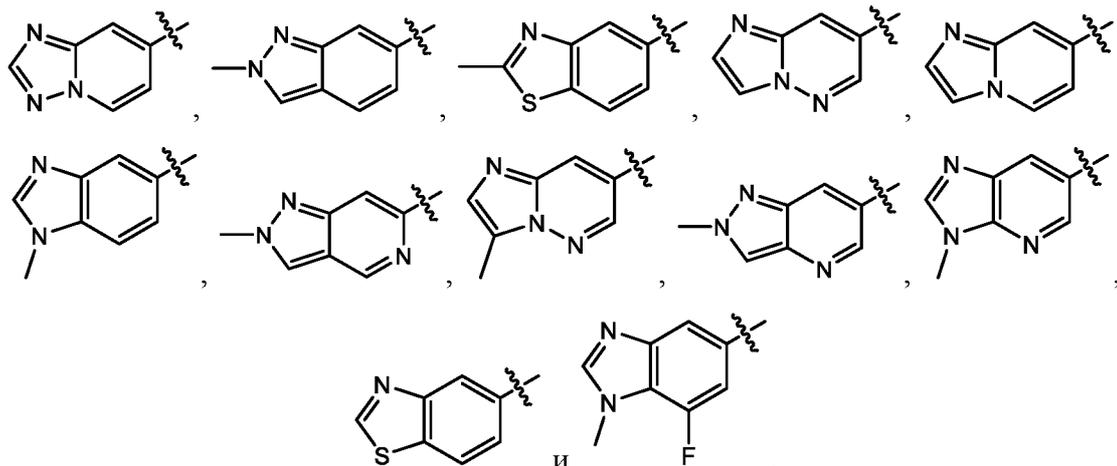
замещен одной метильной группой.

В одном воплощении формулы (I) согласно изобретению предложено соединение формулы (I), где R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина, пиразолопиридина, бензоимидазола и имидазопиридазина, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила. В дополнительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина, пиразолопиридина, бензоимидазола и имидазопиридазина, где каждый из них возможно может быть замещен одной группой, выбранной из галогена и C_1 - C_3 алкила. В другом дополнительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина, пиразолопиридина и бензоимидазола, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из метила и фтора. В другом дополнительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина, пиразолопиридина и бензоимидазола, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой.

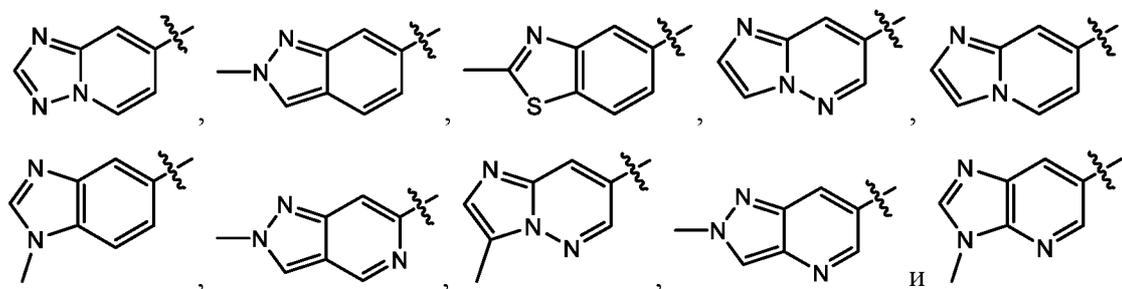
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-ила и 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила. В дополнительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-ила и 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из метила и фтора. В дополнительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-ила и 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой.

В предпочтительном воплощении изобретения предложено соединение формулы

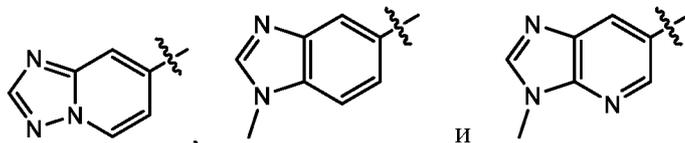
(I), где R^2 выбран из группы, состоящей из:



В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2 выбран из группы, состоящей из:



В еще более предпочтительном воплощении формулы (I) R^2 выбран из группы,

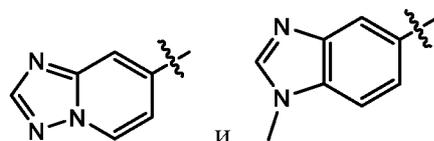


состоящей из:

и

В дополнительном

предпочтительном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2

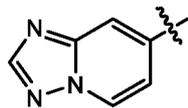


выбран из группы, состоящей из:

и

В дополнительном

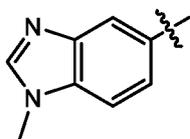
предпочтительном воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2



представляет собой:

В другом дополнительном предпочтительном

воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где R^2 представляет собой:



В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила.

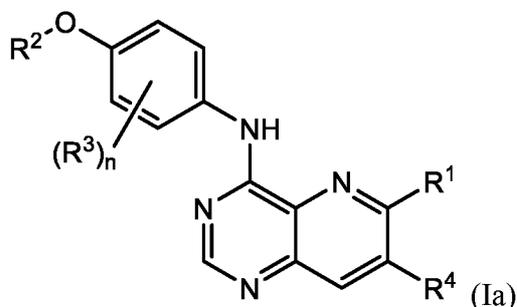
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (I), где n равно 1 или 2.

В другом воплощении формулы (I) каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, дифторметила, трифторметила и метила, и n равно 1 или 2. В дополнительном воплощении каждый R^3 независимо выбран из галогена и метила. В предпочтительном воплощении формулы (I) каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила, и n равно 1 или 2.

В одном воплощении формулы (I) R^4 представляет собой водород, хлор или метокси. В предпочтительном воплощении формулы (I) R^4 представляет собой водород.

В одном воплощении формулы I предложены соединения Примеров 1-456. В одном воплощении формулы I предложены соединения Примеров 1-160.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль. Вышеприведенные воплощения для формулы (I) также применимы к формуле (Ia), если это подходит (т.е. не воплощения, относящиеся к L^2 и т.д.). В одном воплощении формулы (Ia):

R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила;

R^2 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранные из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и метила;

R^4 представляет собой водород, хлор или метокси;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, O, NR^8 и S;

R^5 представляет собой 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила и трифторметила;

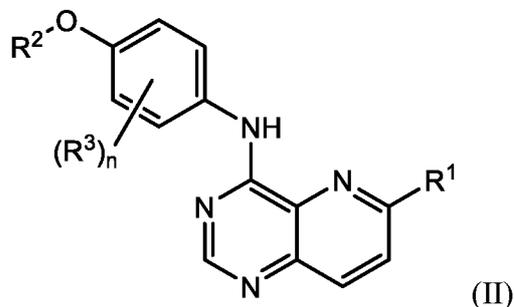
R^6 выбран из группы, состоящей из 1-проп-2-ен-1-она, 1-бут-2-ин-1-она,

винилсульфила и (бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанола;

R^7 и R^8 независимо представляют собой водород или метил; и

n равно 0, 1 или 2.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат;

R^2 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома выбранные из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и метила; и

n равно 0, 1 или 2.

В других воплощениях изобретения предложены соединения формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли, где:

R^1 представляет собой 1-акрилоилпиперидин-4-олат;

R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила; и

n равно 1 или 2.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, содержащий два-три гетероатома, выбранные из N и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной метильной группой.

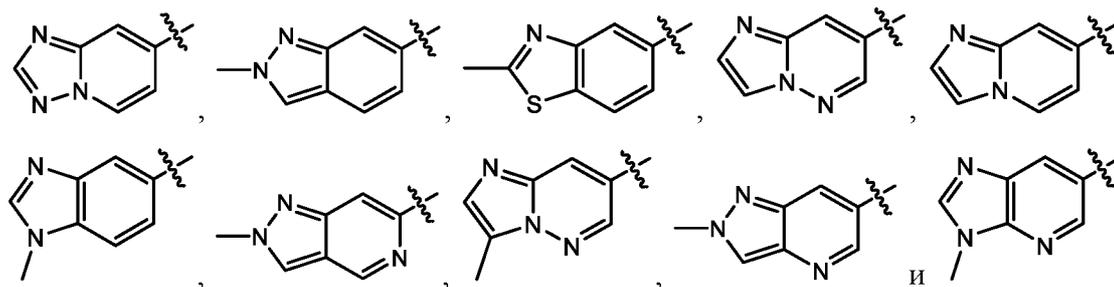
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина и пиразолопиридина, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила. В дополнительном

воплощении R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина и пиразолопиридина, где каждый из них возможно может быть замещен одной группой, выбранной из галогена и C_1 -Сзалкила. В другом дополнительном воплощении R^2 выбран из группы, состоящей из триазолопиридина, индазола, бензотиазола, имидазопиридина и пиразолопиридина, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила, имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-ила и 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 -Сзалкила. В дополнительном воплощении формулы (II) R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, 1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-6-ила и 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой.

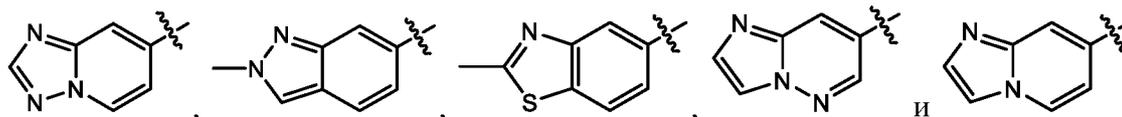
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ил, где каждый из них возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 -Сзалкила. В дополнительном воплощении R^2 выбран из группы, состоящей из [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ила, 2*H*-индазол-6-ила, бензо[*d*]тиазол-5-ила, имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ила, 2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ила и имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ила, где каждый из них возможно может быть замещен одной метильной группой.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 выбран из группы, состоящей из:

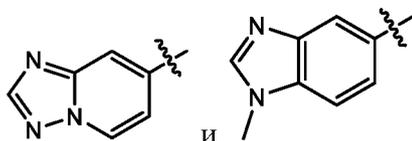


В других воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2

выбран из группы, состоящей из:



В предпочтительном воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где R^2 выбран из группы, состоящей из:



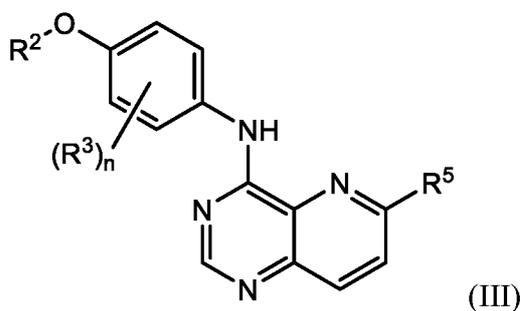
В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила.

В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (II), где n равно 1 или 2.

В предпочтительном воплощении формулы (II) каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила, и n равно 1 или 2.

В других воплощениях предложены соединения Примеров 1-17.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранные из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 -Сзалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена и метила;

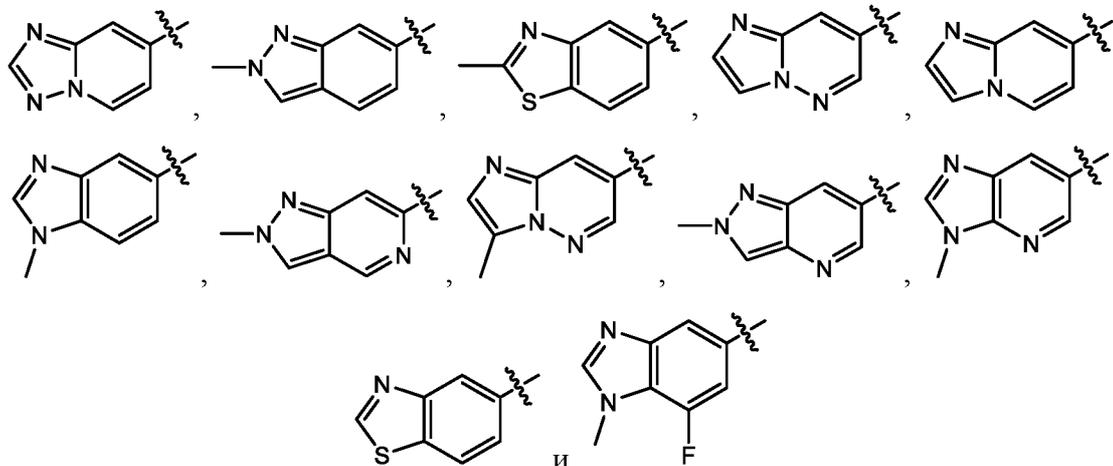
R^5 представляет собой 4-9-членный гетероцикл, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N, O и S, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила;

R^6 выбран из группы, состоящей из 1-проп-2-ен-1-она, группы 1-(2-фторпроп-2-ен-

1-он), группы 1-(2-метилпроп-2-ен-1-он) и 1-бут-2-ин-1-она;

n равно 1 или 2.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (III), где R^2 выбран из группы, состоящей из:



В другом воплощении изобретения предложено соединение формулы (III), где R^5 представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранные из группы, состоящей из N и O, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила. В дополнительном воплощении формулы (III) R^6 выбран из 1-проп-2-ен-1-она и 1-бут-2-ин-1-она. В предпочтительном воплощении формулы (III) R^6 представляет собой 1-проп-2-ен-1-он. В дополнительном воплощении формулы (III) R^5 представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и дополнительно возможно замещен 1 или 2 метильными группами. В предпочтительном воплощении формулы (III) R^5 представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 2 гетероатома азота, где гетероцикл присоединен по кольцевому атому азота, где гетероцикл замещен одним R^6 и замещен 1 или 2 метильными группами.

Если не указано иное, все ссылки в данном документе соединения по изобретению включают в себя ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы, и на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая полиморфы, стереоизомеры и их меченные изотопами варианты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, соли присоединения кислоты и соли присоединения

основания соединений одной из формул, приведенных в данном документе.

“Фармацевтически приемлемая соль” в данном документе означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Фраза “фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)” в данном документе, если не указано иное, охватывает соли, образованные кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях формул, раскрытых в данном документе.

Соединения, описанные в данном документе, также включают в себя другие соли таких соединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями, и которые могут быть полезны в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений, описанных в данном документе, и/или для разделения энантиомеров соединений, описанных в данном документе. Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкое разнообразие солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли и затем просто превратить последнюю назад в соединение-свободное основание путем обработки щелочным реагентом и затем превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты основных соединений по данному изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают твердую соль. Желаемая соль кислоты может быть также осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе путем добавления в раствор соответствующей минеральной или органической кислоты.

Кислоты могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, гидрофосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, гидроцитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *пара*-толуолсульфонат и 1,1'-метиленис-(2-гидрокси-3-нафтоат) (т.е. памоат).

Примеры солей включают, но без ограничения ими, соли ацетат, акрилат, адипат, аспаргат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), безилат, бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, брар, бромид, бутин-1,4-диоат, кальция эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глицептат, глюконат, глюкуронат, глутамат, гликолят, гликоллиларсанилат, гептаноат, гексафторфосфат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гибензат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидройодид, γ -гидроксибутират, йодид, изобутират, изетионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфонат, нафтилат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, олеат, оротат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, памоат, пантотенат, фенилацетаты, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропиолат, пироглутамат, пирофосфат, пиросульфат, сахарат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодод, трифторацетат, валерат и ксинофоат.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают в себя органические соли, образуемые аминокислотами, такими как глицин и аргинин, аммиаком, первичными, вторичными и третичными аминами и циклическими аминами, такими как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли натрия, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, содержащие основную группировку, такую как аминокислотная группа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами помимо кислот, упомянутых выше.

Альтернативно, соединения, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных и щелочно-земельных металлов и конкретно натрия и калия. Эти соли все получают общепринятыми методами. Химическими основаниями, которые используют в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания по данному изобретению, являются основания, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с кислотными соединениями в данном документе. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный),

гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла или т.п. Эти соли могут быть получены также путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, и последующего упаривания полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они могут быть получены также путем смешивания вместе растворов в низших спиртах кислотных соединений и желаемого алкоксида щелочного металла и последующего упаривания полученного раствора досуха таким же образом, как указано выше. В любом случае предпочтительно используют стехиометрические количества реагентов, чтобы гарантировать полноту протекания реакции и максимальные выходы желаемого конечного продукта.

Химическими основаниями, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания соединений по изобретению, которые являются кислотными по своей природе, являются основания, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания таких соединений. Такие нетоксичные соли присоединения основания включают, но без ограничения ими, основания с фармакологически приемлемыми катионами, такими как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионами щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммония, или водорастворимые соли присоединения аминов, таких как *N*-метилглюкамин (меглумин), и низший алканоламмониевые и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Подходящие соли присоединения основания образуются из оснований, которые образуют нетоксичные соли. Примеры включают соли алюминия, аргинина, бензатина, кальция, холина, диэтиламина, диоламина, глицина, лизина, магния, меглумина, оламина, калия, натрия, трометамина и цинка.

Гемисоли кислот и оснований также могут быть образованы, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Обзор по подходящим солям см. в Stahl, P. Heinrich and Camilli G. Wermuth, Eds. Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. New York: Wiley-VCH, 2011. Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению и способных к взаимопревращению форм солей и свободных оснований известны специалисту в данной области.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области. Фармацевтически приемлемая соль соединений по изобретению легко может быть получена путем смешивания вместе растворов соединения

и желаемой кислоты или желаемого основания, где как подходит. Соль может быть осаждена из раствора и собрана фильтрованием или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалисты в данной области поймут, что соединения формулы (I) или (II) в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислоты путем обработки стехиометрическим избытком соответствующей кислоты. Соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть превращены обратно в соответствующее свободное основание путем обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, обычно в присутствии водного растворителя и при температуре между примерно 0°C и 100°C. Форма свободного основания может быть выделена стандартными методами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть подвергнуты взаимопревращения, используя преимущества разной растворимости солей, летучих веществ или кислотности кислот, или путем обработки ионообменной смолой, имеющей соответствующий заряд. Например, взаимобмен может быть осуществлен путем проведения реакции соли соединения по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре между примерно 0°C и точкой кипения растворителя, используемого в качестве среды для данной методики. Подобные обмены возможны с солями присоединения основания, обычно через промежуточное образование формы свободного основания.

Специалисты в данной области также поймут, что некоторые воплощения включают в себя соединения, которые могут существовать в различных солевых формах или в форме свободного основания, тогда как другие соединения могут не образовывать соли. К примеру, лапатиниб может существовать в его форме свободного основания, в виде лапатиниба дитозилата или в виде другой соли. Для удобства в некоторых воплощениях настоящего изобретения соединения перечислены с указанием их названий (например, соединения формулы (I) или (II) или лапатиниб) с номенклатурами “или их соли” или “или их фармацевтически приемлемые соли”. В таких случаях, специалисты в данной области поймут, что некоторые соединения в перечне могут существовать в различных солевых формах или в форме свободного основания (например, соединения формулы (I) или (II) или лапатиниб), а другие соединения не могут существовать в солевых формах (например, трастузумаб), даже если этот язык, по-видимому, применим

ко всем соединениям в перечне.

Соединения по изобретению могут существовать как в несольватированной форме, так и в сольватированных формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, тогда комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связан(а), как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, тогда содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии является нормой. “Сольват” в данном документе означает молекулярный комплекс, содержащий соединение формулы (I) или (II) и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. “Гидрат” в данном документе означает сольват, где растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, где кристаллизационный растворитель может быть замещен изотопом, например D₂O, d₆-ацетон ((CD₃)₂CO), d₆-DMSO ((CD₃)₂SO).

Принятая в настоящее время система классификации органических гидратов представляет собой систему, которая определяет несвязанные гидраты, канальные гидраты или гидраты, координированные ионом металла (см. Brittain, Harry G., Ed. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2016). Несвязанные гидраты представляют собой гидраты, в которых молекулы воды изолированы от прямого контакта друг с другом органическими молекулами. В канальных гидратах молекулы воды лежат в каналах решетки, где они находятся рядом с другими молекулами воды. В гидратах, координированных ионами металлов, молекулы воды связаны с ионом металла.

Когда растворитель или вода прочно связан(а), комплекс может иметь четко определенную стехиометрию, не зависящую от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связан(а), как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях отсутствие стехиометрии является нормой.

В объем изобретения также включены комплексы, такие как клатраты, комплексы включения лекарственное средство-хозяин, где в отличие от вышеупомянутых сольватов лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Охвачены также комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или

неионизированными. Обзор по таким комплексам см. в Haleblan, JK. "Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications." J Pharm Sci. 64(8) (1975): pp. 1269-1288, полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формул, представленных в данном документе. Так, некоторые производные соединений формулы (I) или (II), которые сами могут иметь невысокую фармакологическую активность или могут не иметь ее, при введении пациенту могут превращаться в соединения по изобретению, обладающие желаемой активностью, например в результате гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами." Дополнительную информацию о применении пролекарств можно найти в Higuchi, T., and V. Stella, Eds. Pro-drugs as Novel Delivery Systems. ACS Symposium Series Vol. 14, Washington DC: American Chemical Society, 1975, и Roche, Edward P. Bioreversible Carriers in Drug Design: Theory and Application. New York: Pergamon Press, 1987, полные описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми группировками, известными специалистам в данной области как 'прогруппировки', которые описаны, например, в Bundgaard, Hans, ed. Design of Prodrugs. New York: Elsevier, 1985, полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Так, пролекарство в соответствии с изобретением представляет собой (а) сложноэфирное или амидное производное карбоксильной группы в соединении формулы (I) или (II); (б) сложноэфирное, карбонатное, карбаматное, фосфатное или эфирное производное гидроксильной группы в соединении формулы (I) или (II); (в) амидное, иминное, карбаматное или аминное производное аминогруппы в соединении формулы (I) или (II); (г) тиоэфирные, тиокарбонатные, тиокарбаматные или сульфидные производные тиольной группы в соединении формулы (I) или (II); или (д) оксимное или иминное производное карбонильной группы в соединении формулы (I) или (II).

Некоторые не являющиеся ограничивающими примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение по изобретению содержит функциональную групп карбоновой кислоты (-COOH), то ее сложный эфир, например замещение водорода C₁-C₃алкилом;

(2) если соединение содержит функциональную спиртовую группу (-OH), то его простой эфир, например, замещение водорода C₁C₆алканоилоксиметилом или

фосфатноэфирной группой; и

(3) если соединение содержит первичную или вторичную функциональную аминогруппу ($-\text{NH}_2$ или $-\text{NHR}$, где $\text{R} \neq \text{H}$), то его амид, например замещение одного или обоих водородов подходящей метаболически лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и т.д.

Дополнительные примеры групп-заместителей в соответствии с вышеуказанными примерами и примеры других типов пролекарств можно найти в вышеупомянутых источниках информации. Наконец, некоторые соединения по изобретению сами действуют как пролекарства других соединений по изобретению.

Также в объем изобретения входят метаболиты соединений, описанных в данном документе, т.е. соединений, образующихся *in vivo* при введении лекарственного средства.

Соединения формул, представленных в данном документе, могут иметь асимметрические атомы углерода как часть групп-заместителей или возможных заместителей, присоединенных к этим группам. У таких асимметрических центрах использована сплошная линия, чтобы показать, что все возможные стереоизомеры по этому атому углерода охвачены, а сплошной или пунктирный клин указывает на то, что только один показанный изомер охвачен по такому стереоцентру, если не указано иное. Соединения формул, представленных в данном документе, могут включать в себя группы-заместители, содержащие *цис*- и *транс*-геометрические изомеры, ротационные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры, в том числе соединения, проявляющие более чем один тип изомерии.

Также охвачены соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, где противоион является оптически активным, например *d*-лактат или *l*-лизин, или рацемическим, например *dl*-тарtrat или *dl*-аргинин.

При кристаллизации какого-либо рацемата возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип представляет собой рацемическое соединение (истинный рацемат), упомянутое выше, где образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимольных количествах. Второй тип представляет собой рацемическую смесь или конгломерат, где образуются две формы кристалла в эквимольных количествах, каждая из которых содержит единственный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явление таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму и кето и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей таутомеров в растворе. В твердой

форме обычно доминирует один таутомер. Даже если может быть описан один таутомер, настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединений представленных формул. Следует подчеркнуть, что хотя для краткости соединения формулы (I) или (II) изображены в данном документе в единственной таутомерной форме, все возможные таутомерные формы входят в объем изобретения.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые возникают, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле не допускается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы и заместителями на обоих концах одинарной связи, и являются несимметричными. Взаимное превращение атропизомеров происходит достаточно медленно, чтобы обеспечить разделение и выделение при заданных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическим препятствием свободному вращению одной или более связей, образующих хиральную ось.

Соединения формулы (I) или (II), содержащие один или более асимметрических атомов углерода, могут существовать в виде двух или более стереоизомеров. Если соединение по изобретению содержит алкенильную группу, то возможны геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры. *Цис/транс* изомеры могут быть разделены стандартными методами, общеизвестными специалистам в данной области, например хроматографией и фракционной кристаллизацией. Отсюда следует, что единственное соединение может проявлять более чем один тип изомерии.

Стандартные методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (“ЖХВД”) или сверхкритической флюидной хроматографии (“СФХ”).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае если соединение содержит кислотную или основную группировку, кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера могут быть превращены в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиомер(ы) способами, известными специалисту в данной области.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральными предшественники) могут быть получены в обогащенной энантиомером форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата дает обогащенную смесь.

Стереизомерные конгломераты могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области (см., например, Eliel, E. And Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994, и Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution enantiomers: Selective review." J. Chromatogr. 113(3) (1975): pp. 283-302, полные описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Энантиомерная чистота соединений, описанных в данном документе, может быть охарактеризована энантиомерным избытком ("ee"), который показывает степень, в которой образец содержит один энантиомер в больших количествах, чем другой. Рацемическая смесь имеет ee 0%, тогда как единственный полностью чистый энантиомер имеет ee 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть охарактеризована диастереомерным избытком ("de"). "Энантиомерно чистое" или "по существу энантиомерно чистое" в данном документе означает соединение, которое содержит один энантиомер соединения и по существу не содержит противоположный энантиомер соединения. Типичное энантиомерно чистое соединение содержит более примерно 95% масс. одного энантиомера соединения и менее примерно 5% масс. противоположного энантиомера соединения, предпочтительно более примерно 97% масс. одного энантиомера соединения и менее примерно 3% масс. противоположного энантиомера соединения, более предпочтительно более примерно 98% масс. одного энантиомера соединения и менее примерно 2% масс. противоположного энантиомера соединения, и еще более предпочтительно более примерно 99% масс. одного энантиомера соединения и менее примерно 1% масс. противоположного энантиомера соединения.

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопом соединения, которые идентичны соединениям одной из представленных формул, но при этом один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, встречающейся(егося) в природе. Меченные изотопами соединения обычно могут быть получены стандартными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, описанным в данном документе, в использовании соответствующего меченного

изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но без ограничения ими, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Некоторые меченные изотопами соединения по изобретению, например те, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны а анализах распределения лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Тритиированный изотоп, т.е. ^3H , и изотоп углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными ввиду легкости их получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может давать определенные терапевтические преимущества за счет более высокой метаболической стабильности, например увеличения *in vivo* периода полувыведения или снижения требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительным в некоторых обстоятельствах. Меченные изотопами соединения обычно могут быть получены по методикам, раскрытым на Схемах и/или в Примерах, приведенных ниже, заменяя реагент, не меченный изотопом, реагентом, меченным изотопом.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть получены, например, в виде твердых прессованных масс, порошков или пленок такими методами, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, распылительная сушка или испарительная сушка. Микроволновая или радиочастотная сушка может быть использована для этой цели.

Соединения по изобретению могут существовать в континууме твердотельных состояний в диапазоне от полностью аморфного до полностью кристаллического. “Аморфное” в данном документе означает состояние, при котором вещество не имеет дальнего порядка на молекулярном уровне и, в зависимости от температуры, может проявлять физические свойства твердого вещества или жидкости. Типично, такие вещества не дают характерные картины дифракции рентгеновских лучей и, хотя и проявляют свойства твердого вещества, более формально характеризуются как жидкость. При нагревании происходит переход свойств твердого вещества в свойства жидкости, что характеризуется изменением состояния, обычно второго порядка (стеклование). “Кристаллическое” в данном документе означает твердую фазу, в которой вещество имеет регулярную упорядоченную внутреннюю структуру на молекулярном уровне и дает характерную картину дифракции рентгеновских лучей с определенными пиками. Такие вещества при достаточном нагревании будут также проявлять свойства жидкости, а

переход из твердого состояния в жидкое характеризуется фазовым переходом, обычно первого порядка (точка плавления).

Соединения формулы (I) или (II) могут также существовать в мезоморфном состоянии (мезофаза или жидкий кристалл) в подходящих условиях. Мезоморфное состояние является промежуточным между истинным кристаллическим состоянием и жидким состоянием (либо плавление, либо растворение). Мезоморфизм, возникающий в результате изменения температуры, описывают как термотропный, и мезоморфизм, полученный в результате добавления второго компонента, такого как вода или другой растворитель, описывают как лиотропный. Соединения, которые обладают потенциалом образовывать лиотропные фазы, описывают как амфифильные, и они состоят из молекул, которые обладают ионной (такой как $-\text{COO}^-\text{Na}^+$, $-\text{COO}^-\text{K}^+$ или $-\text{SO}_3^-\text{Na}^+$) или неионной (такой как $-\text{N}-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) полярной концевой группой (см. Hartshorne, N.H. and A. Stuart. Crystals and Polarizing Microscope. London: Edward Arnold Publishers Ltd., 1970).

Соединения формулы (I) или (II) могут проявлять полиморфизм и/или один или более видов изомерии (например, оптической, геометрической или таутомерной изомерии). Соединения формулы (I) или (II) также могут быть мечены изотопами. Такой вариант является неявным для соединений формулы (I) или (II), определенных как они есть посредством ссылки на их структурные признаки, и, следовательно, входят в объем изобретения.

Синтез соединений

Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть синтезированы синтетическими путями, включающими процессы, аналогичные общеизвестным в химической области, особенно в свете описания, содержащегося в данном документе. Исходные вещества, как правило, доступны из коммерческих источников, таких как MilliporeSigma (St. Louis, MO), Alfa Aesar (Ward Hill, MA), TCI (Portland, OR) или т.п., или легко могут быть получены способами, известными специалистам в данной области (например, способами, в общем описанными в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis. v. 1-23, New York: Wiley 1967-2006 ed. (также доступен через веб-сайт Wiley InterScience®), или Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая дополнения (также доступен через базу данных Beilstein)).

В получении соединений формулы (I) или (II) может понадобиться защита отдаленных функциональных групп (например, первичных или вторичных аминов и т.д.) промежуточных соединений. Необходимость в такой защите будет зависеть от природы отдаленной функциональной группы и условий способов получения. Подходящие защитные группы для аминогруппы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, *трет-*

бутилоксикарбонил (“Boc”), бензилоксикарбонил (“Cbz”) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (“Fmoc”). Необходимость в такой защите легко может быть определена специалистом в данной области. Что касается общего описания защитных групп и их использования, см. T. W. Greene, et al. Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis. New York: Wiley Interscience, 2006.

Композиции и введение

Препарат или композицию получают путем смешивания соединения, описанного в данном документе, и носителя или эксципиента. Подходящие носители и эксципиенты известны специалистам в данной области и описаны подробно, например, в Ansel, Howard C., et al., Ansel’s Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005, описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

"Фармацевтическая композиция" в данном документе означает смесь одного или более соединений формулы (I) или (II) или их фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства в качестве активного ингредиента и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента. В другом воплощении фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В другом воплощении фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент, в виде фиксированной комбинации доз или в виде отдельной композиции. В другом воплощении комбинация обеспечивает аддитивный, более чем аддитивный или синергетический противораковый эффект.

В одном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В другом воплощении фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для

лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в лечении аномального роста клеток.

В еще одном другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль. В дополнительном аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция для применения в лечении аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, содержащая соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

“Аддитивный” в данном документе означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или таргетных агентов представляет собой не более чем сумму эффектов каждого соединения, компонента или таргетного агента индивидуально.

“Синергия” или “синергетический” в данном документе означает, что результат комбинации двух соединений, компонентов или таргетных агентов представляет собой эффект, превышающий сумму эффектов каждого соединения, компонента или таргетного агента индивидуально. Такое улучшение в результате лечения заболевания, состояния или расстройства, подлежащего лечению, представляет собой “синергетический” эффект. “Синергетическое количество” представляет собой количество комбинации двух соединений, компонентов или таргетных агентов, дающих в результате синергетический эффект.

Определение синергетического взаимодействия между одним или двумя компонентами, оптимальный диапазон для эффекта и диапазоны абсолютных доз каждого компонента для эффекта могут быть окончательно измерены путем введения компонентов свыше разных диапазонов доз и/или соотношений доз пациентам, нуждающимся в лечении. Тем не менее, наблюдение синергии в моделях *in vitro* или *in vivo* может прогнозировать эффект у людей и других видов, и модели *in vitro* или модели *in vivo* существуют, как описано в данном документе, для измерения синергетического эффекта. Результаты таких исследований также могут быть использованы для прогнозирования

диапазонов эффективных доз и концентраций в плазме крови и абсолютных доз и концентраций в плазме крови, необходимых для людей и других видов, например путем применения фармакокинетических и фармакодинамических методов.

"Фармацевтически приемлемый носитель" в данном документе означает носитель или разбавитель, который не вызывает значительного раздражения организма и не аннулирует биологическую активность и свойства введенного соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может включать в себя любой традиционный носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента будет в большой степени зависеть от таких факторов, как конкретный способ введения, воздействие носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природу лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут, если желательно, содержать дополнительные ингредиенты, такие как корригенты, связующие, эксципиенты и т.п. Так, таблетки для перорального введения, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, и связывающими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто полезны в целях таблетирования. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в мягких и твердых желатиновых капсулах. Не ограничивающие примеры веществ, следовательно, включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Когда водные суспензии или эликсиры являются желательными для перорального введения, активное соединение в них может быть объединено с различными подсластителями или корригентами, окрашивающими веществами или красителями и, если желательно, эмульгаторами или суспендирующими агентами вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Введение соединений формулы (I) или (II) может быть осуществлено любым способом, который обеспечивает доставку соединения в место действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральные инъекции (включая внутривенные, подкожные, внутримышечные, интраваскулярные или инфузию),

местное и ректальное введение.

Фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, подходящей для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов длительного высвобождения, раствора, суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема или для ректального введения в виде суппозитория.

Иллюстративные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водно-пропиленгликолевых или декстрозных растворах. Такие лекарственные формы могут быть соответствующим образом забуферены, если желательно.

Фармацевтическая композиция может быть в стандартных лекарственных формах для однократного введения точных дозировок.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений формулы (I) или (II), и способы их приготовления будут очевидны специалистам в данной области. Такие композиции и способы приготовления можно найти, например, в Gennago, см. выше.

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может представлять собой проглатывание, при котором соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает прямо в кровоток из ротовой полости.

Препаративные формы, подходящие для перорального введения, включают твердые препаративные формы, такие как таблетки, капсулы, содержащие частицы, жидкости, порошки, пастилки (включая наполненные жидкостью), жевательные резинки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосому, пленки (включая мукоадгезивные), овули, спреи и жидкие препараты.

Жидкие препаративные формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие препаративные формы могут быть использованы в виде наполнителей в мягких или твердых капсулах и типично содержат носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие препаративные формы могут быть также приготовлены путем разведения твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению могут быть использованы также в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как те, которые описаны а Liang, Alfred C. и Li-lan H. Chen. "Fast-dissolving intraoral drug delivery systems."

Expert Opinion in Therapeutic Patents. Vol. 11, No. 6 (2001): pp. 981-986, полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

В таблеточных лекарственных формах, в зависимости от дозы, лекарственное средство может составлять от 1 масс.% до 80 масс.% лекарственной формы, более типично от 5 масс.% до 60 масс.% лекарственной формы. В добавление к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрия крахмалгликолят, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кросскармелозу, кросповидон, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, низший алкил-замещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель будет составлять от 1 масс.% до 25 масс.%, предпочтительно от 5 масс.% до 20 масс.% лекарственной формы.

Связующие обычно используют для придания когезивных качеств препаратам в форме таблеток. Подходящие связующие включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирролидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки также могут содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенный распылением моногидрат, безводный и т.п.), маннит, ксилит, декстрозу, сахарозу, сорбит, микрокристаллическую целлюлозу, крахмал и двухосновного фосфата кальция дигидрат.

Таблетки также возможно содержат поверхностно-активные агенты, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и глиданты, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные агенты, когда они присутствуют, обычно присутствуют в количествах, составляющих от 0,2 масс.% до 5 масс.% таблетки, и глиданты обычно составляют от 0,2 масс.% до 1 масс.% таблетки.

Таблетки также содержат, как правило, смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарата магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах, составляющих от 0,25 масс.% до 10 масс.%, предпочтительно от 0,5 масс.% до 3 масс.% таблетки.

Другие традиционные ингредиенты включают антиоксиданты, окрашивающие вещества, корригенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Иллюстративные таблетки содержат вплоть до примерно 80 масс.% лекарственного средства, от примерно 10 масс.% до примерно 90 масс.% связующего, от примерно 0 масс.% до примерно 85 масс.% разбавителя, от примерно 2 масс.% до примерно 10 масс.%

разрыхлителя и от примерно 0,25 масс.% до примерно 10 масс.% смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы напрямую или с помощью ролика для формирования таблеток. Таблеточные смеси или порции смесей альтернативно могут быть подвергнуты мокрому, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, отверждению расплава или могут быть экструдированы перед таблетированием. Конечная препаративная форма может включать в себя один или более слоев и может быть покрыта оболочкой, может не иметь покрытия или может быть инкапсулирована. Приготовление таблеток подробно обсуждается в Ansel, см. выше.

Твердые препаративные формы для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Подходящие препаративные формы модифицированного высвобождения описаны в патенте США № 6,106,864. Подробности других подходящих технологий высвобождения, таких как высоко-энергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти в Verma, Rajan K., and Sanjay Garg. "Current Status of Drug Delivery Technologies and Future Directions." Pharmaceutical Technology On-Line. 25(2) (2001): pp. 1-14. Применение жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Полные описания этих источников информации включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения формулы (I) или (II) можно также вводить прямо в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное и подкожное введение. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микро-игольные) шприцы, безыгольные шприцы и инфузионные средства.

Парентеральные препаративные формы обычно представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно pH 3-9), но для некоторых применений они могут быть более подходящим образом приготовлены в виде стерильного, неводного раствора или в высушенной форме, предназначенной для использования в сочетании с подходящим носителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных препаративных форм в стерильных условиях,

например лиофилизацией, легко может быть осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов, известных специалистам в данной области.

Растворимость соединений формулы (I) или (II), используемых в приготовлении парентеральных растворов, может быть увеличена с использованием подходящих методов приготовления, таких как введение агентов, повышающих растворимость.

Твердые препаративные формы для перорального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением. Так, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких препаративных форм включают стенты, покрытые лекарственным средством, и микросферы из PGLA (сополимер гликолевой и молочной кислот).

Соединения по изобретению можно также вводить местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные препаративные формы для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Липосомы также могут быть использованы. Типичные носители включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены усилители проницаемости (см., например, Finnin, Barrie C. and Timothy M. Morgan. "Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential." *J Pharm Sci.* 88(10) (1999): pp. 955-958, полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки. Другие методы местного введения включают доставку электропорацией, ионтофорезом, фонофорезом, сонофорезом и микроигльным или безыгольным (например, Powderject™, Bioject™ и т.д.) инъекцированием.

Препаративные формы для местного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения формулы (I) или (II) можно вводить также интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка (либо одного, либо в виде смеси, например в виде сухой смеси с лактозой, или в виде частиц смешанных компонентов, например

смешанных с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин), из сухого порошкового ингалятора, или в виде аэрозоля, распыляемого из контейнера под давлением, насоса, распылителя, пульверизатора (предпочтительно пульверизатора, использующего электрогидродинамику для продуцирования мелкодисперсного тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать в себя биоадгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, распылитель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения формулы (I) или (II), содержащий(ую), например, этанол, водный этанол или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или увеличения объема высвобождаемого активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможно поверхностно-активное вещество, такое как сорбитана триолеат, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в приготовлении в форме сухого порошка или суспензии лекарственный продукт микронизируют до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее 5 микрон). Это достигается любым подходящим методом тонкого измельчения, таким как спирально-струйное измельчение, струйное фрезерование в псевдооживленном слое, сверхкритическая флюидная обработка с образованием наночастиц, гомогенизация под высоким давлением или распылительная сушка.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)), блистеры и картриджи для применения в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения формулы (I) или (II), подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и модификатор эффективности, такой как *l*-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в форме лактозы моногидрата, предпочтительно последнее. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящая препаративная форма раствора для применения в пульверизаторе, использующем электрогидродинамику для продуцирования мелкодисперсного тумана, может содержать от 1 мкг до 20 мг соединения формулы (I) или (II) на срабатывание, и объем срабатывания может варьироваться от 1 мкл до 100 мкл. Типичная препаративная форма содержит соединение формулы (I) или (II), пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натрий-сахарин, могут быть добавлены в препаративные формы, предназначенные для ингаляционного/интраназального введения.

Препаративные формы для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, сополимер *D,L*-молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA). Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей, единица дозировки определяется клапаном, который доставляет отмеренное количество. Единицы в соответствии с изобретением, как правило, отрегулированы таким образом, чтобы вводить отмеренную дозу, или “пшик”, содержащую желаемое количество соединения формулы (I) или (II). Общую суточную дозу можно вводить в однократной дозе или, чаще, в виде разделенных доз на протяжении суток.

Соединения формулы (I) или (II) можно вводить ректально или вагинально, например в форме суппозитория, пессария или клизмы. Масло какао является традиционной суппозиторной основой, но могут быть использованы различные альтернативы, если это целесообразно.

Препаративные формы для ректального/вагинального введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения формулы (I) или (II) можно вводить также прямо в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-скорректированном, стерильном физиологическом растворе. Другие препаративные формы, подходящие для введения в глаз и ухо, включают мази, биоразлагаемые (например, рассасывающиеся гелевые губки, коллаген) и небiorазлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, облатки, линзы и системы частиц или везикул, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, могут быть включены в состав вместе с консервантом, таким как бензалкония хлорид. Такие препаративные

формы также могут доставляться посредством ионтофореза.

Препаративные формы для глазного/ушного введения могут быть приготовлены для немедленного и/или модифицированного высвобождения. Препаративные формы с модифицированным высвобождением включают формы с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения формулы (I) или (II) могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными соединениями, такими как циклодекстрин и подходящие его производные или полиэтиленгликольсодержащие полимеры, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для использования в любом из вышеупомянутых способов введения.

Было обнаружено, например, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин, как правило, полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Могут быть использованы как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством циклодекстрин может быть использован как вспомогательная добавка, т.е. как носитель, разбавитель или солюбилизатор. Чаще всего в этих целях используют альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях РСТ №№ WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, полные описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Режимы введения доз могут быть скорректированы таким образом, чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ. Например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных по времени доз, или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зависимости от остроты терапевтической ситуации. Особенно предпочтительно составлять парентеральные композиции в стандартной лекарственной форме для удобства введения и равномерности дозирования. “Стандартная лекарственная форма” в данном документе означает физически дискретные единицы, пригодные в качестве однократных доз для млекопитающих, подлежащих лечению. Каждая единица содержит заданное количество активного соединения, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Технические требования для стандартных лекарственных форм по изобретению диктуются (а) уникальными характеристиками терапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничениями в области компаундирования такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов и непосредственно зависят от них.

Таким образом, основываясь на раскрытии информации, представленной в настоящем документе, специалист поймет, что доза и режим дозирования регулируются в соответствии с методами, известными в терапевтических областях. Это означает, что максимальная переносимая доза может быть легко установлена, и эффективное количество, обеспечивающее обнаруживаемую терапевтическую пользу для пациента, также может быть определено, как и временные требования к введению каждого агента, чтобы обеспечить обнаруживаемую терапевтическую пользу для пациента. Соответственно, несмотря на то, что в данном документе примерами проиллюстрированы определенные дозы и режимы введения, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть предоставлены пациенту при практическом осуществлении настоящего изобретения.

Следует отметить, что величины доз могут варьироваться в зависимости от типа и тяжести состояния, которое необходимо облегчить, и могут включать однократные или многократные дозы. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы введения доз должны быть скорректированы по времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или контролирующего введение композиций, и что диапазоны доз, изложенные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные показатели. Таким образом, настоящее изобретение охватывает индивидуальное повышение дозы, определяемое квалифицированным специалистом. Определение надлежащих доз и режимов введения химиотерапевтического агента известно в соответствующей области и как охваченное будет понято специалисту из информации, раскрытой в данном документе.

Количество вводимого соединения формулы (I) или (II) будет зависеть от пациента, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, диспозиции соединения и усмотрения лечащего врача. Тем не менее, эффективная доза находится в диапазоне от 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг это количество составит от 0,05 до 7 г/сутки, предпочтительно от 0,1 до 2,5 г/сутки. В некоторых случаях дозы ниже нижнего предела вышеупомянутого диапазона могут быть более чем адекватными, а в других случаях могут применяться еще большие дозы, не вызывая никаких вредных побочных эффектов,

при условии, что такие большие дозы сначала разделены на несколько небольших доз для введения на протяжении суток.

Терапевтические способы и применения

Согласно изобретению предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли, одного или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения или ослабления тяжести аномального роста клеток у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном воплощении изобретения предложен способ лечения тяжести аномального роста клеток у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом дополнительном воплощении изобретения предложен способ ослабления тяжести аномального роста клеток у нуждающегося в этом пациента, включающий введение пациенту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного HER2 с мутациями, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного расстройства, в частности рака.

В предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного метастазами рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного расстройства, в частности рака. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного метастазами рака с амплифицированным HER2 с мутациями или HER2 с

мутациями-положительного рака в головном мозге, у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного расстройства, в частности рака. В предпочтительном воплощении способ лечения представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного метастазами рака с амплифицированным HER2 в головном мозге. В предпочтительном воплощении, способ лечения представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного метастазами HER2-положительного рака в головном мозге. В предпочтительном воплощении способ лечения представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного метастазами рака с амплифицированным HER2 с мутациями в головном мозге. В предпочтительном воплощении способ лечения представляет собой способ лечения расстройства, опосредованного метастазами HER2 с мутациями-положительного рака в головном мозге.

В некоторых способах по настоящему изобретению способы предназначены для лечения метастазов в головном мозге. Эти метастазы в головном мозге возникают, когда раковые клетки распространяются из их первоначального места в головной мозг. В предпочтительном воплощении настоящего изобретения метастазы в головном мозге происходят из HER2-положительного рака или рака с амплифицированным HER2. В другом предпочтительном воплощении настоящего изобретения метастазы в головном мозге происходят из HER2 с мутациями-положительного рака или рака с амплифицированным HER2 с мутациями.

В другом предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения заболевания или расстройства, модулируемого HER2 с мутациями, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, некоторого количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого HER2 с мутациями, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого метастазами рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, некоторого количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого метастазами рака с

амплифицированным HER2 с мутациями или HER2 с мутациями-положительного рака в головном мозге, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, некоторого количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого метастазами рака с амплифицированным HER2 или HER2-положительного рака в головном мозге, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого метастазами рака с амплифицированным HER2 с мутацией или HER2 с мутацией-положительного рака в головном мозге, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых воплощениях предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого раком с амплифицированным HER2. В предпочтительном воплощении предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого HER2-положительным раком. В другом предпочтительном воплощении предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого раком с амплифицированным HER2 с мутацией. В другом предпочтительном воплощении предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, модулируемого HER2 с мутацией-положительным раком.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования клеточной пролиферации.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования инвазивности клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ индуцирования апоптоза раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования метастазирования

раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования метастазирования клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования ангиогенеза у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования ангиогенеза.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении. В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток. В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении аномального роста клеток у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта, нуждающегося в таком лечении. В другом воплощении лечение предназначено для аномального роста клеток.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства. В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства для лечения аномального роста клеток у субъекта.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. В дополнительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии для лечения аномального роста клеток. В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии для лечения аномального роста клеток у субъекта.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями. В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта с заболеванием, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями.

В одном предпочтительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями. В другом предпочтительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении субъекта с заболеванием или состоянием, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями.

В другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения субъекта, нуждающегося в таком лечении. В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения субъекта с аномальным ростом клеток.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения. В дополнительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения субъекта. В другом аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения аномального роста клеток у субъекта.

В другом предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями. В другом предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором показан ингибитор HER2 с мутациями.

В другом предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями. В другом предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2. В дополнительном предпочтительном аспекте изобретения предложено применение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у субъекта, при котором показан проникающий в головной мозг ингибитор HER2 с мутациями.

“Аномальный рост клеток” в данном документе означает, если не указано иное, рост клеток, который не зависит от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Аномальный рост клеток может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

Аномальный рост клеток охватывает аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухоли), которые показывают повышенную экспрессию HER2 с мутацией; (2) опухолей, пролиферация которых происходит в результате aberrантной активации HER2 с мутацией; (3) опухолей, характеризующихся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутацией; и (4) опухолей, которые резистентны к терапии HER2 или ингибированию HER2.

В многочисленных предпочтительных воплощениях способов, представленных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак. “Рак” в данном документе означает физиологическое состояние у млекопитающих, которое обычно характеризуется аномальным и нерегулируемым ростом клеток. Рак включает в себя солидные опухоли, названные по типам клеток, которые формируют их, рак крови, костного мозга или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Виды рака крови включают, но без ограничения ими, лейкоз, лимфому и миелому. Рак также включает в себя первичный рак, который возникает в конкретном участке в организме, метастатический рак, который распространился из

места, в котором он возник, в другие части организма, рецидив первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который является новым первичным раком у лица с историей имевшегося ранее типа рака, отличающегося от последнего типа рака.

В другом воплощении предложены способы, результатом которых являются один или более следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

“Ослабление” в данном документе означает снижение или улучшение в лучшую сторону одного или более симптомов после лечения соединением, описанным в данном документе, по сравнению с не введением соединения. Ослабление также включает в себя укорочение или снижение продолжительности симптома.

В данном документе “эффективная доза” или “эффективное количество” лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для полезного или желательного воздействия на любое одно или более чем одно, включая биохимические, гистологические и/или поведенческие симптомы, заболевание, его осложнения и промежуточные патологические фенотипы, присутствующие во время развития заболевания. Что касается терапевтического применения, “терапевтически эффективное количество” относится к тому количеству вводимого соединения, которое будет ослаблять в некоторой степени один или более симптомов расстройства, которое лечат. При ссылке на лечение рака терапевтически эффективное количество относится к тому количеству, которое имеет эффект (1) сокращения размеров опухоли, (2) ингибирования (то есть замедление в некоторой степени, предпочтительно остановку) метастазирования опухоли, (3) ингибирования в некоторой степени (то есть замедление в некоторой степени, предпочтительно остановку) роста опухоли или инвазивности опухоли, (4) ослабления в некоторой степени (или, предпочтительно, элиминацию) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком, (5) уменьшения дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения заболевания, и/или (6) усиления эффекта других лекарственных средств, и/или (7) замедления прогрессирования заболевания у пациента.

Эффективную дозу можно вводить одним или более введениями. В целях данного изобретения эффективная доза лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции представляет собой количество, достаточное для осуществления профилактического или терапевтического лечения либо напрямую, либо опосредованно. Как понимается в клиническом контексте, эффективная доза

лекарственного средства, соединения или фармацевтической композиции может достигаться или может не достигаться в сочетании с другим лекарственным средством, соединением или фармацевтической композицией.

“Опухоль” применительно к субъекту, у которого диагностирован рак или у которого есть подозрение на рак, относится к злокачественному или потенциально злокачественному новообразованию или тканевому образованию любого размера и включает в себя первичные опухоли и вторичные новообразования. Сólидная опухоль представляет собой аномальный рост или массу ткани, которая обычно не содержит кист или жидких участков. Примерами sólидных опухолей являются саркомы, карциномы и лимфомы. Лейкозы (рак крови), как правило, не образуют sólидных опухолей.

“Опухолевое бремя” или “опухолевая нагрузка” в данном документе означает общее количество опухолевого вещества, распределенного по всему организму. Опухолевое бремя относится к общему количеству раковых клеток или общему размеру опухоли (опухолей) по всему организму, включая лимфатические узлы и костный мозг. Опухолевое бремя может быть определено различными методами, известными в данной области техники, такими как, например, с использованием циркулей или, если опухоль находится в организме, с использованием методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, сканирование костей, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

“Размер опухоли” в данном документе означает общий размер опухоли, который может быть измерен как длина и ширина опухоли. Размер опухоли может быть определен различными методами, известными в данной области, такими как, например, путем измерения размеров опухоли(ей) после извлечения из субъекта, например с использованием циркулей, или, если опухоль находится в организме, с использованием методов визуализации, таких как ультразвуковое исследование, сканирование костей, компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ).

“Млекопитающее” в данном документе означает теплокровное животное, которое имеет заболевание, описанное в данном документе, или имеет риск развития заболевания, описанного в данном документе, и включает, но без ограничения ими, морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомячков и приматов, включая людей.

“Субъект” в данном документе означает человек или животное. В другом воплощении субъектом является млекопитающее. В предпочтительном воплощении субъектом является человек.

“Лечить” или “лечение” в данном документе означает вводить соединение формулы (I) или (II) субъекту, имеющему состояние, подлежащее лечению, для

достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта. Например, лечение рака означает введение соединения формулы (I) или (II) субъекту, имеющему рак или с диагнозом рак, для достижения по меньшей мере одного положительного терапевтического эффекта, такого как, например, снижение количества раковых клеток, сокращение размера опухоли, снижение скорости инфильтрации раковых клеток в периферические органы или снижение скорости метастазирования опухоли или роста опухоли, реверсирование, облегчение или ингибирование прогрессирования расстройства или состояния, к которому такой термин применяется, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение" в данном документе означает, если не указано иное, акт лечения как "лечение" определено непосредственно выше. Термин "лечение" также охватывает адъювантное и неадъювантное лечение субъекта.

Для целей данного изобретения полезные или желаемые клинические результаты включают, но без ограничения ими, одно или более из следующего: уменьшение пролиферации (или уничтожение) опухолевых или раковых клеток; ингибирование метастазирования опухолевых клеток; сокращение или уменьшение размеров опухоли; ремиссию рака; уменьшение симптомов, возникающих в результате рака; повышение качества жизни людей, страдающих раком; снижение дозы других лекарственных средств, необходимых для лечения рака; замедление прогрессирования рака; излечение рака; преодоление одного или нескольких механизмов резистентности рака; и/или пролонгирование выживаемости раковых пациентов. Положительные терапевтические эффекты при раке могут быть измерены рядом способов (см., например, Weber, Wolfgang A. "Assessing Tumour Response to Therapy." *J. Nucl. Med.* 50 Suppl. 1 (2009): 1S-10S).

В другом воплощении лечение, достигнутое соединением формулы (I) или (II), определяют, обращаясь к любому из следующего: частичный ответ (PR), полный ответ (CR), общий ответ (OR), выживаемость без прогрессирования (PFS), выживаемость без заболевания (DFS) и общая выживаемость (OS). PFS, который также называют как "время до прогрессирования опухоли", показывает период времени во время и после лечения, когда раковая опухоль не растет, и включает в себя количество времени, когда пациенты испытывали CR или PR, а также количество времени, когда пациенты испытывали стабильное заболевание (SD). DFS относится к периоду времени во время и после лечения, когда пациент остается без заболевания. OS относится к пролонгированию ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с субъектами или пациентами, не получавшими никакого лечения. В другом воплощении ответом на комбинацию по изобретению является любой из PR, CR, PFS, DFS, OR или OS, который оценивается с

использованием Критериев оценки ответной реакции солидных опухолей (RECIST) 1.1.

Схема лечения для соединения формулы (I) или (II), которая является эффективной для лечения ракового пациента, может варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние заболевания, возраст и масса тела пациента, а также способность терапии вызывать противораковый ответ у субъекта. Несмотря на то, что воплощение любого из аспектов изобретения не может быть эффективным для достижения положительного терапевтического эффекта у каждого субъекта, оно должно быть эффективным у статистически значимого числа субъектов по результатам определения любым статистическим критерием, известным в данной области, таким как t-критерий Стьюдента, хи²-критерий, U-критерий по Манну и Уитни, критерий Краскела-Уоллиса (H-критерий), критерий Джонкхира-Терпстрата и критерий Уилкоксона.

Термины “схема лечения”, “протокол введения доз” и “режим введения доз” использованы взаимозаменяемым образом и относятся к дозе и выбору времени введения каждого соединения формулы (I) или (II), одного или в комбинации с другим терапевтическим агентом.

В предпочтительном воплощении соединений, композиций, способов и применений, описанных в данном документе, соединения формулы (I) или (II) являются селективными в отношении ингибирования HER2 с мутацией по сравнению с ингибированием EGFR. В предпочтительном воплощении соединения по изобретению являются селективными в отношении HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) по сравнению с EGFR.

В многочисленных воплощениях способов, описанных в настоящем документе, аномальный рост клеток представляет собой рак. В другом воплощении рак выбран из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), SCLC (мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточный рак или аденокарциному), рака пищевода, рака в области головы и шеи, колоректального рака, рака почки (включая RCC (почечно-клеточный рак)), рака печени (включая HCC (гепато-целлюлярная карцинома)), рака поджелудочной железы, рака желудка (т.е. желудочного) или рака щитовидной железы. В дополнительных воплощениях способов, представленных в данном документе, рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак матки, рак предстательной железы, рак легкого, рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы или рак желудка.

В предпочтительном воплощении, рак выбран из рака молочной железы, рака легкого, рака ободочной кишки, рака яичника и рака желудка. В предпочтительном

воплощении, рак выбран из рака молочной железы, рака легкого и рака ободочной кишки. В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак молочной железы. В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак легкого. В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак ободочной кишки. В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак яичника. В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак желудка.

В другом воплощении рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-положительный/HR-положительный, HER2-отрицательный рак молочной железы; ER-положительный/HR-положительный, HER2-положительный рак молочной железы; трижды отрицательный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В предпочтительном воплощении рак молочной железы представляет собой эндокринно-резистентный рак молочной железы, трастузумаб-резистентный рак молочной железы или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную резистентность к ингибированию HER2. В другом воплощении рак молочной железы представляет собой запущенный или метастатический рак молочной железы. В предпочтительном воплощении каждого из вышеуказанных раков молочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутацией или HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2).

В другом воплощении способов, представленных в данном документе, рак представляет собой рак молочной железы, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак матки, рак предстательной железы, рак легкого (включая SCLC или NSCLC), рак пищевода, рак печени, рак поджелудочной железы или рак желудка.

В предпочтительном воплощении рак является HER2-положительным. В другом предпочтительном воплощении рак является HER2 с мутациями-положительным.

В предпочтительном воплощении рак представляет собой рак с амплифицированным HER2. В другом предпочтительном воплощении рак представляет собой рак с амплифицированным HER2 с мутациями.

В предпочтительном воплощении способов, представленных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями. В другом предпочтительном воплощении способов, представленных в данном документе, субъект идентифицирован как имеющий рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями.

В предпочтительном воплощении способов, представленных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, характеризующийся метастазированием в головном мозге. В другом предпочтительном воплощении способов, представленных в

данном документе, субъект идентифицирован как имеющий рак, характеризующийся метастазированием в головном мозге.

В предпочтительном воплощении способов, представленных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, характеризующийся метастазированием в головном мозге с амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями. В другом предпочтительном воплощении способов, представленных в данном документе, субъект идентифицирован как имеющий рак, характеризующийся метастазированием в головном мозге с амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями.

В другом воплощении рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, рака ободочной кишки, рака яичника и рака желудка. В предпочтительном таком воплощении рак представляет собой рак молочной железы, рак легкого, рак ободочной кишки, рак яичника или рак желудка, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями. В другом предпочтительном воплощении рак представляет собой (а) рак молочной железы или рак яичника; (б) рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями; или (в) оба (а) и (б).

В предпочтительном воплощении рак представляет собой метастазирование в головном мозге, вызванное другими видами рака, характеризующимися амплификацией или сверхэкспрессией HER2. В дополнительном предпочтительном воплощении рак представляет собой метастазирование в головном мозге, вызванное другими видами рака, характеризующимися амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями.

В предпочтительном воплощении рак представляет собой метастазирование в головном мозге, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией HER2, вызванное другими видами рака, характеризующимися амплификацией или сверхэкспрессией HER2. В дополнительном предпочтительном воплощении рак представляет собой метастазирование в головном мозге, характеризующееся амплификацией или сверхэкспрессией HER2 с мутациями, вызванное другими видами рака, характеризующимися амплификацией или сверхэкспрессией HER2 мутациями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии первой линии. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) вводят в качестве терапии второй (или последней) линии. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения трастузумабом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней)

линии после лечения трастузумабом, пертузумабом и либо паклитакселом, либо доцетакселом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения моноклональными антителами (такими как трастузумаб, пертузумаб или маргетуксимаб), конъюгатами антитело-лекарственное средство (такими как адо-трастузумаб эмтанзин (“t-dm1”), сацитузумаб или говитекан-хзи), ингибиторами HER2 (такими как нератиниб, лапатиниб или тукатиниб), ингибиторами CDK 4/6 (циклин-зависимая киназа 4/6) (такими как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб), ингибиторами mTOR (мишень рапамицина млекопитающих) (такими как эверолимус), ингибиторами PI3K (фосфатидилинозитол-3-киназа) (такими как алпелисиб) или ингибиторами PARP (поли(АДФ-рибоза)полимераза) (такими как олапариб или талазопариб). В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения моноклональными антителами, такими как трастузумаб, пертузумаб или маргетуксимаб. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения конъюгатами антитело-лекарственное средство, такими как t-dm1, сацитузумаб или говитекан-хзи. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения ингибиторами HER2, такими как нератиниб, лапатиниб или тукатиниб. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения ингибиторами CDK 4/6, такими как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения ингибиторами mTOR, такими как эверолимус. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения ингибиторами PI3K, такими как алпелисиб. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в качестве терапии второй (или последней) линии после лечения ингибиторами PARP, такими как олапариб или талазопариб.

Комбинированная терапия

Соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в виде единственных агентов или можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности агентами стандартного

лечения, подходящими для конкретного вида рака. В другом воплощении способы и применения включают в себя соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, вводимое(ую) совместно с по меньшей мере одним другим противораковым терапевтическим агентом. В дополнительном воплощении способы и применения включают в себя соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, вводимое(ую) совместно с по меньшей мере одним другим противораковым терапевтическим для лечения или ослабления аномального роста клеток. В другом дополнительном воплощении способы и применения включают в себя соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, вводимое(ую) совместно с по меньшей мере одним другим противораковым терапевтическим для лечения аномального роста клеток.

“Комбинированная терапия” или “совместное введение” в данном документе означает введение соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли вместе с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или терапевтическим агентом (например, противораковым агентом), где указанное соединение формулы (I) или (II) и указанный дополнительный фармацевтический или терапевтический агент являются частью одной и той же формы или отдельных форм, и их вводят одинаковым или разными путями введения и по одинаковой схеме или по разным схемам.

Как указано выше, соединения по изобретению можно применять в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами. Эффективность соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в некоторых опухолях может быть повышена комбинацией с другими разрешенными для применения или экспериментальными терапиями рака, например облучением, хирургией, химиотерапевтическими агентами, таргентными терапиями, агентами, которые ингибируют другие сигнальные пути, регуляция которых нарушена в опухолях, и другими усиливающими иммунитет агентами, такими как антагонисты PD-1 (белок запрограммированной гибели клеток 1) и т.п.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с таким количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента) в количествах, которые вместе эффективны в лечении указанного аномального роста клеток.

При применении комбинированной терапии один или более дополнительных

противораковых агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой солью. В одном воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) до введения соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему после введения соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой соли.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, которая содержит некоторое количество соединения формулы (I) или (II), включая гидраты, сольваты и полиморфы, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или более (предпочтительно одним, двумя или тремя) дополнительными противораковыми терапевтическими агентами.

“Дополнительный противораковый терапевтический агент” в данном документе означает любой один или более чем один терапевтический агент, иной чем соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль, который применяется или может применяться в лечении рака. В другом воплощении такие дополнительные противораковые терапевтические агенты включают в себя соединения следующих классов: митотические ингибиторы, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, агенты против ангиогенеза, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы факторов роста, облучение, ингибиторы сигнальной трансдукции, такие как ингибиторы протеинтирозинкиназ и/или серин/треонинкиназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические агенты, иммуно-онкологические агенты и т.п. В другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент является агентом стандартного лечения. В другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент рассматривается ниже в этом разделе Комбинированная терапия, такой как моноклональные антитела, конъюгаты антитело-лекарственное средство, ингибиторы HER2, ингибиторы CDK 4/6, ингибиторы mTOR, ингибиторы PI3K, ингибиторы PARP, химиотерапия, анти-PD-1 моноклональное антитело, ингибиторы ароматазы, эндокринная терапия, химиотерапевтические агенты и анти-HER2 агенты.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с моноклональными антителами (такими как трастузумаб, пертузумаб или маргетуксимаб), конъюгатами антитело-лекарственное средство (такими как t-dm1, сацитузумаб или говитекан-хзи), ингибиторами HER2 (такими как нератиниб, лапатиниб или тукатиниб), ингибиторами CDK 4/6 (такими как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб), ингибиторами mTOR (такими как эверолимус), ингибиторами PI3K (такими как алпелисиб), ингибиторами PARP (такими как олапариб или талазопариб) и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль можно вводить с моноклональными антителами (такими как трастузумаб, пертузумаб или маргетуксимаб), конъюгатами антитело-лекарственное средство (такими как t-dm1, сацитузумаб или говитекан-хзи), ингибиторами HER2 (такими как нератиниб, лапатиниб или тукатиниб), ингибиторами CDK 4/6 (такими как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб), ингибиторами mTOR (такими как эверолимус), ингибиторами PI3K (такими как алпелисиб) или ингибиторами PARP (такими как олапариб или талазопариб) и их фармацевтически приемлемыми солями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль можно вводить с моноклональными антителами (такими как трастузумаб, пертузумаб или маргетуксимаб), конъюгатами антитело-лекарственное средство (такими как t-dm1, сацитузумаб или говитекан-хзи), ингибиторами HER2 (такими как нератиниб, лапатиниб или тукатиниб), ингибиторами CDK 4/6 (такими как палбоциклиб, рибоциклиб или абемациклиб), ингибиторами mTOR (такими как эверолимус), ингибиторами PI3K (такими как алпелисиб), ингибиторами PARP (такими как олапариб или талазопариб) и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с агентом стандартного лечения.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) можно вводить с трастузумабом, доксорубицином, циклофосфамидом и либо паклитакселом, либо доцетакселом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом и паклитакселом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом, цисплатином и либо

капецитабином, либо 5-фторурацилом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с пертузумабом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с пертузумабом и трастузумабом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с пертузумабом, трастузумабом и доцетакселом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с пертузумабом, трастузумабом и химиотерапевтическим средством.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с маргетуксимабом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с маргетуксимабом и химиотерапевтическим средством. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с маргетуксимабом и анти-PD-1 моноклональным антителом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с маргетуксимабом и анти-PD-1 моноклональным антителом, выбранным из группы, состоящей из цемиплимаба, ниволумаба, пемпролизумаба, авелумаба, дурвалумаба и атезолизумаба.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с t-dm1.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с сацитузумабом говитеканом-хзи.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с нератинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с нератинибом и капецитабином или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с лапатинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с лапатинибом и капецитабином или их фармацевтически приемлемыми солями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с лапатинибом и летрозолом или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с тукатинибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с тукатинибом, трастузумабом и капецитабином или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с палбоциклибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с палбоциклибом и фулвестрантом или их фармацевтически приемлемыми солями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с палбоциклибом и ингибитором ароматазы или их фармацевтически приемлемыми солями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с палбоциклибом и ингибитором ароматазы, выбранным из группы, состоящей из аминоклутетимида, тестолактона, анастрозола, летрозолола, экземестана, ворозола, форметсана, фадрозолола, 1,4,6-андростатриен-3,17-диона (“АТД”) и 4-андростен-3,6,17-триона (“6-ОХО”) или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с рибоциклибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с рибоциклибом и фулвестрантом или их фармацевтически приемлемыми солями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с рибоциклибом и ингибитором ароматазы или их фармацевтически приемлемыми солями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с рибоциклибом и ингибитором ароматазы, выбранным из группы, состоящей из аминоклутетимида, тестолактона, анастрозолола, летрозолола, экземестана, ворозолола, форметсана, фадрозолола, АТД и 6-ОХО или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с абемациклибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с абемациклибом и фулвестрантом или их фармацевтически приемлемыми солями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с абемациклибом и

ингибитором ароматазы или их фармацевтически приемлемыми солями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с абемациклибом и ингибитором ароматазы, выбранным из группы, состоящей из аминоглутетимида, тестолактона, анастрозола, летроззола, экземестана, ворозола, форметсана, фадроззола, АТД и 6-ОХО или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с эверолимусом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с эверолимусом и экземестаном. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с эверолимусом и сунитинибом или сорафенибом или их фармацевтически приемлемыми солями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с эверолимусом и сунитинибом или их фармацевтически приемлемыми солями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с эверолимусом и сорафенибом или их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с алпелисибом или его фармацевтически приемлемой солью. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с алпелисибом и фулвестрантом или его фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с олапарибом. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с олапарибом и бевацизумабом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с талазопарибом или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с рукапарибом или его фармацевтически приемлемой солью.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с паклитакселом или доцетакселом. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль

можно вводить с паклитакселом. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с доцетакселом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с доцетакселом и карбоплатином.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с карбоплатином.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с цисплатином и либо капецитабином, либо 5-фторурацилом. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с цисплатином и капецитабином. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с цисплатином и 5-фторурацилом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с цисплатином.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с 5-фторурацилом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с капецитабином.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с летрозолом.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом и капецитабином.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с химиотерапией. В другом воплощении химиотерапия выбрана из группы, состоящей из циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила, винорелбина, доксорубина, паклитаксела, доцетаксела, блеомицина, винбластина, дакарбазина, мустина, винкристина, прокарбазина, преднизолона, этопозиды, цисплатина, карбоплатина, эпирубина, капецитабина, фолиевой кислоты и оксалиплатина. В другом воплощении химиотерапия выбрана из группы, состоящей из циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила, винорелбина и доксорубина.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом, t-dm1, сацитузумабом говитеканом-хзи, нератинибом, лапатинибом, тукатинибом, палбоциклибом, рибоциклибом, абемациклибом, эверолимусом, алпелисибом, олапарибом, талазопарибом, химиотерапевтическим средством (таким как циклофосфамид,

метотрексат, 5-фторурацил, винорелбин, доксорубин, паклитаксел, доцетаксел, блеомицин, винбластин, дакарбазин, мустин, винкристин, прокарбазин, преднизолон, этопозид, цисплатин, карбоплатин, эпирубицин, капецитабин, фолиновая кислота и оксалиплатин), анти-PD-1 моноклональным антителом (таким как цемиплимаб, ниволумаб, пемпролизумаб, авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб), ингибитором ароматазы (таким как аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, летрозол, экземестан, ворозол, форметсан, фадрозол, АТD и 6-ОХО), фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом, t-dm1, сацитузумабом говитекан-хзи, нератинибом, лапатинибом, тукатинибом, палбоциклибом, рибоциклибом, абемациклибом, эверолимусом, алпелисибом, олапарибом, талазопарибом, циклофосфамидом, метотрексатом, 5-фторурацилом, винорелбином, доксорубицином, паклитакселом, доцетакселом, блеомицином, винбластином, дакарбазином, мустином, винкристином, прокарбазином, преднизолоном, этопозидом, цисплатином, карбоплатином, эпирубицином, капецитабином, фолиновой кислотой, оксалиплатином, цемиплимабом, ниволумабом, пемпролизумабом, авелумабом, дурвалумабом, атезолизумабом, аминоклутетимидом, тестолактоном, анастрозолом, летрозолом, экземестаном, ворозолом, форметсаном, фадрозолом, АТD, 6-ОХО, фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом, t-dm1, сацитузумабом говитеканом-хзи, нератинибом, лапатинибом, тукатинибом, палбоциклибом, рибоциклибом, абемациклибом, эверолимусом, алпелисибом, олапарибом, талазопарибом, циклофосфамидом, метотрексатом, 5-фторурацилом, винорелбином, доксорубицином, паклитакселом, доцетакселом, блеомицином, винбластином, дакарбазином, мустином, винкристином, прокарбазином, преднизолоном, этопозидом, цисплатином, карбоплатином, эпирубицином, капецитабином, фолиновой кислотой, оксалиплатином, цемиплимабом, ниволумабом, пемпролизумабом, авелумабом, дурвалумабом, атезолизумабом, аминоклутетимидом, тестолактоном, анастрозолом, летрозолом, экземестаном, ворозолом, форметсаном, фадрозолом, АТD, 6-ОХО, фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом и бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с химиотерапией (такой как циклофосфамид,

метотрексат, 5-фторурацил, винорелбин, доксорубин, паклитаксел, доцетаксел, блеомицин, винбластин, дакарбазин, мустин, винкристин, прокарбазин, преднизолон, этопозид, цисплатин, карбоплатин, эпирубицин, капецитабин, фолиновая кислота и оксалиплатин), анти-PD-1 моноклональным антителом (таким как цемиплимаб, ниволумаб, пемпролизумаб, авелумаб, дурвалумаб и атезолизумаб), ингибитором ароматазы (таким как аминоклутетимид, тестолактон, анастрозол, летрозол, экземестан, ворозол, форметсан, фадрозол, АТD и 6-ОХО), фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями. В дополнительном воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с циклофосфамидом, метотрексатом, 5-фторурацилом, винорелбином, доксорубицином, паклитакселом, доцетакселом, блеомицином, винбластином, дакарбазином, мустинном, винкристином, прокарбазином, преднизолоном, этопозидом, цисплатином, карбоплатином, эпирубицином, капецитабином, фолиновой кислотой, оксалиплатином, цемиплимабом, ниволумабом, пемпролизумабом, авелумабом, дурвалумабом, атезолизумабом, аминоклутетимидом, тестолактоном, анастрозолом, летрозолом, экземестаном, ворозолом, форметсаном, фадрозолом, АТD, 6-ОХО, фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом, бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями или их комбинациями. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с циклофосфамидом, метотрексатом, 5-фторурацилом, винорелбином, доксорубицином, паклитакселом, доцетакселом, блеомицином, винбластином, дакарбазином, мустинном, винкристином, прокарбазином, преднизолоном, этопозидом, цисплатином, карбоплатином, эпирубицином, капецитабином, фолиновой кислотой, оксалиплатином, цемиплимабом, ниволумабом, пемпролизумабом, авелумабом, дурвалумабом, атезолизумабом, аминоклутетимидом, тестолактоном, анастрозолом, летрозолом, экземестаном, ворозолом, форметсаном, фадрозолом, АТD, 6-ОХО, фулвестрантом, сунитинибом, сорафенибом и бевацизумабом и их фармацевтически приемлемыми солями.

В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с эндокринной терапией, например с такими агентами, как летрозол, фулвестрант, тамоксифен, экземестан или анастрозол. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с химиотерапевтическим агентом, например доцетакселом, паклитакселом, цисплатином, карбоплатином, капецитабином, гемцитабином или винорелбином. В другом воплощении соединение формулы (I) или (II)

или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить в комбинации с анти-HER2 агентом, например трастузумабом и/или пертузумабом.

В другом воплощении дополнительного противораковый терапевтический агент представляет собой агент против ангиогенеза, включая, например, ингибиторы VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия), ингибиторы VEGFR (рецептор фактора роста сосудистого эндотелия), ингибиторы TIE-2 (эндотелий-специфическая рецепторная тирозинкиназа-2), ингибиторы PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), ингибиторы ангиопоэтина, ингибиторы PKC β (протеинкиназа С бета), ингибиторы COX-2 (циклооксигеназа II), интегрины (альфа-v/бета-3), ингибиторы MMP-2 (матриксная металлопротеиназа 2) и ингибиторы MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9). Предпочтительные агенты против ангиогенеза включают сунитиниб (Sutent™), бевацизумаб (Avastin™), акситиниб (AG 13736), SU 14813 (Pfizer) и AG 13958 (Pfizer). Дополнительные агенты против ангиогенеза включают ваталаниб (CGP 79787), сорафениб (Nexavar™), пегаптаниб октанатрий (Macugen™), вандетаниб (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ранибизумаб (Lucentis™), Neovostat™ (AE 941), тетратиомолибдат (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), телатаниб (BAY 57-9352) и CP-868,596 (Pfizer). Другие агенты против ангиогенеза включают энзастаурин (LY 317615), мидостаурин (CGP 41251), перифозин (KRX 0401), тепренон (Selbex™) и UCN 01 (Kyowa Hakko). Другие примеры агентов против ангиогенеза включают целекоксиб (Celebrex™), парекоксиб (Dynastat™), деракоксиб (SC 59046), лумиракоксиб (Preige™), валдекоксиб (Bextra™), рофекоксиб (Vioxx™), игуратимод (Careram™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) и эторикоксиб (Arcoxia™). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают эксисулинд (Aptosyn™), салсалат (Amigesic™), дифлунизал (Dolobid™), ибупрофен (Motrin™), кетопрофен (Orudis™), набуметон (Relafen™), пироксикам (Feldene™), напроксен (Aleve™, Naprosyn™), диклофенак (Voltaren™), индометацин (Indocin™), сулиндак (Clinoril™), толметин (Tolectin™), этодолак (Lodine™), кеторолак (Toradol™), и оксапрозин (Daypro™). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают АВТ 510 (Abbott), апратастат (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), инциклинид (Metastat™) и РСК 3145 (Procyon). Еще дополнительные агенты против ангиогенеза включают ацитретин (Neotigason™), плитидепсин (aplidine™), циленгтид (EMD 121974), комбрестатин А4 (CA4P), феретинид (4 HPR), галофугинон (Tempostatin™), Panzem™ (2-метоксиэстрадиол), PF-03446962 (Pfizer), ребимастан (BMS 275291), катумаксаб (Removab™), леналидомид (Revlimid™), скваламин (EVIZON™), талидомид (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522) и золедроновую кислоту (Zometa™).

В другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой ингибитор сигнальной трансдукции (например, ингибирующие средства, действующие на регуляторные молекулы, которые управляют фундаментальными процессами клеточного роста, дифференцировки и выживания, происходящими внутри клетки). Ингибиторы сигнальной трансдукции включают небольшие молекулы, антитела и антисмысловые молекулы. Ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы киназ (например, ингибиторы тирозинкиназ или ингибиторы серин/треонинкиназы) и ингибиторы клеточного цикла. Более конкретно, ингибиторы сигнальной трансдукции включают, например, ингибиторы фарнезилпротеинтрансферазы, ингибитор EGF, ингибиторы ErbB-1 (EGFR), ингибиторы ErbB2, ингибиторы ran-ErbB, ингибиторы IGF1R (инсулиноподобный фактор роста 1R), ингибиторы MEK (активируемая митогеном протеинкиназа), ингибиторы c-Kit, ингибиторы FLT-3, ингибиторы K-Ras, ингибиторы PI3 киназы, ингибиторы JAK (Янус-киназа), ингибиторы STAT (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции), ингибиторы Raf киназы, ингибиторы Akt, ингибитор mTOR, ингибиторы P70S6 киназы, ингибиторы пути WNT и ингибиторы мульти-таргентных киназ. Дополнительные примеры ингибиторов сигнальной трансдукции, которые могут быть использованы в сочетании с соединением формулы (I) или (II) и фармацевтической композицией, описанной в данном документе, включают BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), лонафарниб (Sarasar™), пелитрексол (AG 2037), матузумаб (EMD 7200), нимотузумаб (TheraCIM h-R3™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Zactima™), пазопаниб (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) и Cervene™ (TP 38). Другие примеры ингибиторов сигнальной трансдукции включают гефитиниб (Iressa™), цетуксимаб (Erbix™), эрлотиниб (Tarceva™), трастузумаб (Herceptin™), сунитиниб (Sutent™), имтиниб (Gleevec™), тукатиниб (Tukysa™), кризотиниб (Pfizer), лоратиниб (Pfizer), дакомитиниб (Pfizer), босутиниб (Pfizer), гедатолисиб (Pfizer), канертиниб (CI 1033), пертузумаб (Omnitarg™), лапатиниб (Tykerb™), пелитиниб (ЕКВ 569), милтефозин (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (E75 раковая вакцина), Osidem™ (IDM 1), мубритиниб (ТАК-165), CP-724,714 (Pfizer), панитумумаб (Vectibix™), селуметиниб (AstraZeneca), эверолимус (Certican™), зотаролимус (Endeavor™), темсирлимус (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), VX 680 (Vertex), XL 647 (Exelixis), сорафениб (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), GI-4000 (Globelmmune), биниметиниб и энкорафениб. Другие ингибиторы сигнальной трансдукции включают АВТ 751 (Abbott), алвоцидиб (флавопиридол), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), индисулам (E 7070), селициклиб (СУС 200), ВЮ

112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), палбоциклиб (Pfizer) и AG 024322 (Pfizer).

В другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой классический антинеопластический агент. Классические антинеопластические агенты включают, но без ограничения ими, гормональные модуляторы, такие как гормональные, анти-гормональные агенты, агонист андрогенов, антагонист андрогенов и анти-эстрогеновые терапевтические агенты, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы ДНК метилтрансферазы, сайлесинговые агенты или генактивирующие агенты, рибонуклеазы, протеомику, ингибиторы топоизомеразы I, производные камптотецина, ингибиторы топоизомеразы II, алкилирующие агенты, антиметаболиты, ингибитор поли(ADP-рибоза)полимеразы-1 (PARP-1) (такой как, например, талазопариб, олапариб, рукапариб, нирапариб, инипариб, велипариб), ингибиторы микротрубочек, антибиотики, ингибиторы веретена растительного происхождения, координированные с платиной соединения, генные терапевтические агенты, антисмысловые олигонуклеотиды, сосудистые таргетные агенты (VTA) и статины. Примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинированной терапии соединением формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой солью, возможно с одним или более другими агентами включают, но без ограничения ими, глюкокортикоиды, такие как дексаметазон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и прогестины, такие как медроксипрогестерон, мегестрола ацетат (Megace), мифепристон (RU-486), селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM; такие как тамоксифен, ралоксифен, лазофоксифен, афимоксифен, арцоксифен, базедоксифен, фиспемифен, ормелоксифен, оспемифен, тесмилифен, торемифен и CHF 4227 (Chiesi)), трилостан, селективные регуляторы эстрогеновых рецепторов (SERD; такие как фулвестрант), экземестан (Aromasin), анастрозол (Arimidex), атаместан, фадрозол, летрозол (Femara), форместан, гонадотропин-рилизинг гормон (GnRH; также обычно упоминаемый как агонисты рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона [LHRH]), такой как бусерелин (Suprefact), госерелин (Zoladex), лейпрорелин (Lupron) и трипторелин (Trelstar), абареликс (Plenaxis), ципротерон, флутамид (Eulexin), мегестрол, нилутамид (Nilandron), и осатерон, дутастерид, эпристерид, фунастерид, *Serenoa repens* (карликовая пальма) PHL 00801, абареликс, госерелин, лейпрорелин, трипторелин, бисалутамид, антиандрогеновые агенты, такие как энзалутамид, абиратерона ацетат, бикалутамид (Casodex) и их комбинации. Другие примеры классических антинеопластических агентов, используемых в комбинации с соединением формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемой солью включают, но без ограничения ими, субероланилид гидроксамовую

кислоту (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), депсипептид (FR901228 или FK228), G2M-777, MC-275, пивалоилоксиметилбутират и PXD-101, Onconase (ранпирназа), PS-341 (MLN-341), Velcade (бортезомиб), 9-аминокамптотецин, белотекан, BN-80915 (Roche), камптотецин, дифломотекан, эдотекарин, экзатекан (Daiichi), гиматекан, 10-гидроксикамптотецин, иринотекан HCl (Camptosar), луртотекан, Orathecin (рубитекан, Supergen), SN-38, топотекан, камптотецин, 10-гидроксикамптотецин, 9-аминокамптотецин, иринотекан, эдотекарин, топотекан, акларубицин, адриамицин, амонафид, амрубицин, аннамицин, даунорубицин, доксорубицин, элсамитруцин, эпирубицин, этопозид, идарубицин, галарубицин, гидроксикарбамид, неморубицин, новантрон (митоксантрон), пирарубицин, пиксантрон, прокарбазин, ребеккамицин, собузоксан, тафлупозид, валрубицин, Zinecard (дексразоксан), азотистого аналога иприта N-оксид, циклофосфамид, AMD-473, алтретамин, AP-5280, апазиквон, бросталлицин, бендамустин, бусульфан, карбоквон, кармустин, хлорамбуцил, дакарбазин, эстрамустин, фотемустин, глуфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин, мафосфамид, меклоретамин, мелфалан, митобронитол, митолактол, митомицин С, митоксатрон, нимустин, ранимустин, томозолomid, тиотепа и координированные с платиной алкилирующие соединения, такие как цисплатин, параплатин (карбоплатин), эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, Eloxatin (оксалиплатин, Sanofi), сатраплатин, стрептозоцин и их комбинации.

Еще в другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой ингибитор дигидрофолатредуктазы, такой как метотрексат и NeuTrexin (триметресата глюкуронат), пуриновые антагонисты, такие как 6-меркаптопурин рибозид, меркаптопурин, 6-тиогуанин, кладрибин, клофарабин (Clolar), флударабин, неларабин и ралтитрексед, пиримидиновые антагонисты, такие как 5-фторурацил (5-FU), Alimta (премексед динатрий, LY231514, MTA), капецитабин (Xeloda™), цитозин арабинозид, Gemzar™ (гемцитабин), Tegafur (UFT Orzel или Uforal и включая TS-1 комбинацию тегафура, гиместата и отостата), доксифлуридин, кармофур, цитарабин (включая окфосфат, фосфат стеарат, формы длительного высвобождения и липосомальные формы), эноцитабин, 5-азациитидин (Vidaza), децитабин и этинилцитидин, и другие антиметаболиты, такие как эфлонитин, гидроксимочевина, лейковорин, нолатрексед (Thymitaq), триапин, триметрексед, ралтитрексед, AG-014699 (Pfizer Inc.), АВТ-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) и GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) и их комбинации.

Другие примеры классических антинеопластических цитотоксических агентов включают, но без ограничения ими, абраксан (Abraxis BioScience, Inc.), батабулин (Amgen), EPO 906 (Novartis), винфлунин (Bristol-Myers Squibb Company), актиномицин D,

блеомицин, митомицин С, неокарзиностатин (Zinostatin), винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин (Navelbine), доцетаксел (Taxotere™), ортатаксел, паклитаксел (включая таксопрексин, конъюгат ДНА/паклитаксел), цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин (Eloxatin), сатраплатин, камптосар, капецитабин (Xeloda), оксалиплатин (Eloxatin), таксотер алитретиноин, канфосфамид (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), ибандроновую кислоту, L-аспарагиназу, пегаспаргазу (Oncaspar™), эфапроксирал (Efarproхун™), бексаротен (Targretin™), тесмилифен, Theratope™ (Biomira), третиноин (Vesanoid™), тирапазамин (Trizaone™), мотексафин гадолиний (Xcytrin™), Cotara™ (mAb), NBI-3001 (Protox Therapeutics), полиглутамат-паклитаксел (Xyotax™) и их комбинации. Дополнительные примеры классических антинеопластических агентов включают, но без ограничения ими, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec), RB94 (Baylor College of Medicine), генасенс (Oblimersen, Genta), комбретастатин A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, аторвастатин, правастатин, ловастатин, симвастатин, флувастатин, церивастатин, розувастатин, ниацин, амлодипина бесилат и аторвастатин кальций, торцетрапиб и их комбинации.

В другом воплощении дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой эпигенетический модулятор, например ингибитор EZH2, SMARCA4, PBRM1, ARID1A, ARID2, ARID1B, DNMT3A, TET2, MLL1/2/3, NSD1/2, SETD2, BRD4, DOT1L, HKMTsanti, PRMT1-9, LSD1, UTX, IDH1/2 или BCL6.

В дополнительных воплощениях дополнительный противораковый терапевтический агент представляет собой иммуномодулирующий агент, такой как ингибитор CTLA-4, PD-1 или PD-L1 (например, пемпролизумаб, ниволумаб или авелумаб), LAG-3, TIM-3, TIGIT, 4-1BB, OX40, GITR, CD40 или CAR-T-клеточную терапию.

Набор

В той мере, в какой может быть желательно вводить комбинацию активных соединений, например для лечения конкретного заболевания или состояния, в пределах объема настоящего изобретения предусмотрено то, что две или более чем две фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, могут быть для удобства объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Так, набор по изобретению включает в себя две или более чем две отдельные фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I) или (II) или его фармацевтически приемлемую соль, и средства для отдельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, секционный флакон

или секционная упаковка из фольги. Примером такого набора является известная блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций через разные промежутки введения доз или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы способствовать соблюдению режима приема доз, набор обычно включает в себя инструкции по введению и может быть снабжен памяткой.

ПРИМЕРЫ

Для лучшего понимания данного изобретения приведены нижеследующие примеры. Эти примеры приведены в целях только иллюстрации и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения. Специалисты в данной области знают, что описанные химические реакции без труда могут быть адаптированы для получения ряда других соединений, описанных в данном документе, и альтернативные способы получения соединений считаются входящими в объем данного изобретения. Например, синтез не проиллюстрированных примерами соединений успешно может быть осуществлен, используя модификации, очевидные специалистам в данной области, например, путем надлежащей защиты мешающих групп, путем использования других подходящих реагентов, известных в данной области, иных чем те, которые описаны, и/или путем выполнения рутинных модификаций реакционных условий. Альтернативно, другие реакции, описанные в данном документе или известные в данной области, будут понятны как имеющие применимость для получения других соединений, описанных в данном документе.

В Примерах, описанных ниже, если не указано иное, все температуры указаны в градусах Цельсия. Реагенты могут быть приобретены у коммерческих поставщиков, таких как MilliporeSigma, Alfa Aesar, TCI и т.д., и их использовали без дополнительной очистки, если не указано иное.

Реакции, изложенные ниже, проводили обычно при положительном давлении азота или аргона или с использованием сушильной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно были снабжены резиновой пробкой для введения субстратов и реагентов шприцем. Стеклопосуда была высушена в термостате и/или путем нагревания.

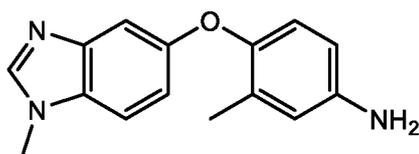
Колоночную хроматографию выполняли на системе Biotage (производитель: Duax Corporation), имеющей силикагелевую колонку, или на картридже с диоксидом кремния SepPak (Waters) (если не указано иное). ^1H ЯМР-спектры регистрировали на приборе Varian, работающем при 400 МГц. ^1H -ЯМР-спектры получали в виде CDCl_3 , CD_3OD , D_2O ,

(CD₃)₂SO, (CD₃)₂CO, C₆D₆, CD₃CN растворов (регистрировали в м.д. (миллионные доли)), используя тетраметилсилан (0,00 м.д.) или остаточный растворитель (CDCl₃: 7.26 м.д.; CD₃OD: 3.31 м.д.; D₂O: 4.79 м.д.; (CD₃)₂SO: 2.50 м.д.; (CD₃)₂CO: 2.05 м.д.; C₆D₆: 7.16 м.д.; CD₃CN: 1.94 м.д.) в качестве референсного стандарта. При записи множественностей пиков использовали следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), m (мультиплет), br (расширенный), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов). Константы связывания, когда они даны, указаны в герцах (Гц).

Соединения и промежуточные соединения, описанные в данном документе, были названы с использованием Конвенции о присвоении названий, предоставленной в ChemDraw Professional, Version 19.0.0.22 (Perkin Elmer Informatics, Inc., Waltham, Mass.).

Каждое соединение, Пример которого приведен, или его фармацевтически приемлемая соль, может быть заявлено индивидуально или сгруппированным в любой комбинации с любым количеством каждого и всех воплощений, описанных в данном документе.

Пример промежуточного соединения А

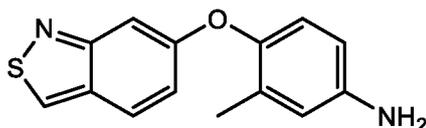


3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)анилин

Стадия А: Раствор 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,05 г, 6,75 ммоль) и 1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ола (1,0 г, 6,75 ммоль) в DMF (22 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (4,40 г, 13,5 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и затем разбавляли EtOAc. Смесь затем промывали рассолом (2X), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазола (1,9 г, количественный выход). *m/z* (ХИАД-положит. (химическая ионизация при атмосферном давлении с регистрацией положительных ионов)) M⁺1 = 284,1.

Стадия В: Раствор 1-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазола (2,2 г, 7,8 ммоль) в MeOH (78 мл) обрабатывали гидроксидом палладия на углероде (2,0 г, 10 масс.%). Смесь затем подвергали циклу вакуумирования/нагнетания газа водорода три раза. Смесь затем выдерживали под баллонным давлением, перемешивая в течение 5,5 часов. Реакционную смесь продували аргоном и фильтровали, и осадок на фильтре промывали MeOH. Фильтрат затем концентрировали с получением 3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)анилина (1,5 г, 76%) в виде твердого вещества, которое напрямую использовали на следующей стадии. *m/z* (ХИАД-положит.) M⁺1 = 254,1.

Пример промежуточного соединения В



4-(бензо[с]изотиазол-6-илокси)-3-метиланилин

Стадия А: Тионилхлорид (28,6 мл, 394,3 ммоль) добавляли в раствор метансульфонамида (25 г, 263 ммоль) в бензоле (45,0 мл), и смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 16 часов. Бензол затем удаляли при пониженном давлении. Остаток перегоняли при 99-100°C при давлении 0,3 мм рт. ст. с получением *N*-(оксо- λ^4 -сульфанилиден)метансульфонамида (28 г, 75%-ный выход) в виде жидкости. m/z (M^+) = 141,0 (ГХ-МС (газовая хроматография-масс-спектрометрия)).

Стадия В: *N*-(Оксо- λ^4 -сульфанилиден)метансульфонамид (20,6 г, 146 ммоль, в 20 мл бензола) добавляли в раствор 5-метокси-2-метиланилина (5 г, 36,4 ммоль) в бензоле (20 мл) с последующим добавлением пиридина (5,9 мл, 72,9 ммоль, в 10 мл бензола). Смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 48 часов. Бензол затем удаляли выпариванием при пониженном давлении, и остаток разбавляли ледяной водой и DCM. Органический слой отделяли, промывали рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-12% EtOAc/гексан) с получением 6-метоксибензо[с]изотиазола (1,2 г, 20%-ный выход) в виде масла. 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.05 (s, 1H), 7.60 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.94 (dd, J = 9.2, 1,2 Гц, 2H); m/z (M^+) = 165,1.

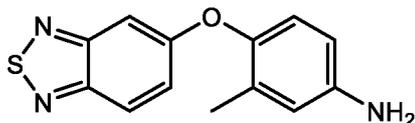
Стадия С: ВВг₃ (2,85 мл, 30,12 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-метоксибензо[с]изотиазола (1 г, 6,02 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении, и реакцию смесь разбавляли ледяной водой и DCM. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт смешивали с с другой партией (размер партии 200 мг), и объединенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40-45% EtOAc/гексан) с получением бензо[с]изотиазол-6-ола (850 мг, 78%-ный выход) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 10.37 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.92-6.91 (m, 2H); m/z (M^+) = 151,0.

Стадия D: Раствор бензо[с]изотиазол-6-ола (0,05 г, 0,33 ммоль) и 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (0,062 г, 0,4 ммоль) в DMF (3,3 мл) обрабатывали CS_2CO_3 (0,22 г, 0,66

ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 17 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли EtOAc и H₂O. Водный слой экстрагировали EtOAc (2X). Органическую фазу промывали рассолом (3X), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 6-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[с]изотиазола (0,095, количественный выход). *m/z* (ХИАД-положит.) M⁺1 = 287.

Стадия Е: Раствор 6-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[с]изотиазола (0,33 г, 5,1 ммоль) в THF (5,1 мл) обрабатывали водным хлоридом аммония (5,1 мл) и охлаждали до 0°C. Цинковую пыль (0,22 г, 3,3 ммоль) добавляли в смесь. Смесь нагревали до температуры окружающей среды. Через 48 часов смесь разбавляли H₂O и EtOAc и фильтровали. Осадок на фильтре промывали EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (3X), органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографией с нормальной фазой (от 0 до 40% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали с получением 4-(бензо[с]изотиазол-6-илокси)-3-метиланилина (0,053 г, 20%). *m/z* (ХИАД-положит.) M⁺1 = 257,1.

Пример промежуточного соединения С



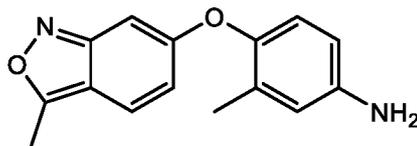
4-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-илокси)-3-метиланилин

Стадия А: Раствор бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-ола (0,25 г, 1,64 ммоль) и 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (0,305 г, 1,97 ммоль) в DMA (8,2 мл) обрабатывали Cs₂CO₃ (1,07 г, 3,29 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 6 часов. Смесь разбавляли рассолом, экстрагировали EtOAc (2X), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Продукт очищали хроматографией с нормальной фазой (от 5 до 75% EtOAc/гексаны). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и концентрировали с получением 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[с][1,2,5]тиадиазола (0,326 г, 69,1%) в виде твердого вещества.

Стадия В: Раствор 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[с][1,2,5]тиадиазола (0,326 г, 1,13 ммоль) в THF (10 мл) и насыщенного водного раствора хлорида аммония (10 мл) обрабатывали цинковой пылью (0,742 г, 11,3 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли H₂O и EtOAc и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc (2X), объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(бензо[с][1,2,5]тиадиазол-5-илокси)-3-метиланилина (0,291 г, 99,7%) в виде твердого вещества. *m/z* (ХИАД-положит.)

$M^+1 = 257,1$.

Пример промежуточного соединения D



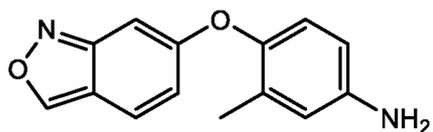
3-метил-4-((3-метилбензо[с]изоксазол-6-ил)окси)анилин

Стадия А: Раствор *трет*-бутил-(4-гидрокси-3-метилфенил)карбамата (0,175 г, 0,784 ммоль) и 1-(4-фтор-2-нитрофенил)этан-1-она (0,144 г, 0,784 ммоль) в DMF (7,8 мл) обрабатывали Cs_2CO_3 (0,511 г, 1,57 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 17 часов. Смесь разбавляли H_2O и DCM. Водный слой экстрагировали DCM (3X), объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением *трет*-бутил-(4-(4-ацетил-3-нитрофенокси)-3-метилфенил)карбамата (0,300 г, 99,1%) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки. m/z (ХИАД-положит.) $M^+\text{Вос} = 287,1$.

Стадия В: Раствор *трет*-бутил-(4-(4-ацетил-3-нитрофенокси)-3-метилфенил)карбамата (0,0814 г, 0,211 ммоль) в смеси 1:1 EtOAc/MeOH (2 мл) обрабатывали дихлор-12-станнаном дигидратом (0,143 г, 0,632 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 19 часов. Смесь разбавляли водным насыщенным NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением *трет*-бутил-(3-метил-4-((3-метилбензо[с]изоксазол-6-ил)окси)фенил)карбамата (0,0792 г, количественный выход) в виде твердого вещества. m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 355,2$.

Стадия С: Трифторуксусную кислоту (1,19 мл, 15,5 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-(3-метил-4-((3-метилбензо[с]изоксазол-6-ил)окси)фенил)карбамата (0,11 г, 0,31 ммоль) в DCM (3,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли водным 10%-ным раствором карбоната калия и перемешивали в течение 10 минут. Водный слой экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 3-метил-4-((3-метилбензо[с]изоксазол-6-ил)окси)анилина (0,020 г, 25,3%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 255,1$.

Пример промежуточного соединения E



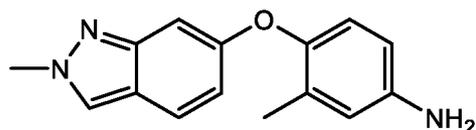
4-(бензо[с]изоксазол-6-илокси)-3-метиланилин

Стадия А: Смесь *трет*-бутил-(4-гидрокси-3-метилфенил)карбамата (0,51 г, 2,3 ммоль), 4-фтор-2-нитробензальдегида (0,39 г, 2,3 ммоль), DMF (23 мл) и карбоната цезия (1,5 г, 4,6 ммоль) нагревали до 60°C в течение 2 часов и оставляли охлаждаться до температуры окружающей среды. Смесь разбавляли водой/рассолом и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (гексан:EtOAc, 5-15%) получили *трет*-бутил-(4-(4-формил-3-нитрофенокси)-3-метилфенил)карбамат (0,31 г, 36%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+ = 273,1$.

Стадия В: Смесь *трет*-бутил-(4-(4-формил-3-нитрофенокси)-3-метилфенил)карбамата (0,31 г, 0,82 ммоль), $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,55 г, 2,5 ммоль) и смеси метанол/EtOAc 1:1 (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь разбавляли 10%-ным водным раствором карбоната калия и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от 5% EtOAc/гексаны до 50% EtOAc/гексаны) получили *трет*-бутил-(4-(бензо[с]изоксазол-6-илокси)-3-метилфенил)карбамат (0,19 г, 67%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 341,1$.

Стадия С: Смесь *трет*-бутил-(4-(бензо[с]изоксазол-6-илокси)-3-метилфенил)карбамата (0,19 г, 0,55 ммоль), DCM (5 мл) и TFA (20 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(бензо[с]изоксазол-6-илокси)-3-метиланилина (0,12 г, 94%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 241,1$.

Пример промежуточного соединения F



3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилин

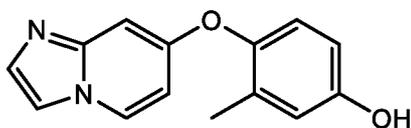
Стадия А: Триметилортоформиат (20,4 мл, 186,6 ммоль) и H_2SO_4 (1 мл) добавляли в перемешиваемый раствор 1H-индазол-6-ола (5 г, 37,3 ммоль) в толуоле (150 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов.

Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и вливали в воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексан) с получением 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (1,2 г, 22%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ (электрораспылительная ионизация)) M⁺1 = 148,8.

Стадия В: 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (523 мг, 3,37 ммоль) и K₂CO₃ (933 мг, 6,74 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (500 мг, 3,37 ммоль) в DMSO (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексан) с получением 2-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-2*H*-индазола (800 мг, 84%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 284.

Стадия С: Pd/C (50 мг, влажность 10%) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-2*H*-индазола (500 мг, 1,76 ммоль) в THF (10 мл) и продували N₂ в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ из баллона при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite®, промывали DCM, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (неочищенного) в виде твердого вещества, которое использовали напрямую без очистки. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 253,9.

Пример промежуточного соединения G



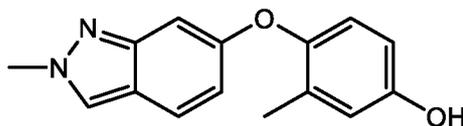
4-((имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенол

Стадия А: Трехосновный фосфат калия (2,15 г, 10,2 ммоль), йодид меди(I) (0,193 г, 1,02 ммоль), 4-(бензилокси)-2-метилфенол (2,17 г, 10,2 ммоль), 7-бромимидазо[1,2-*a*]пиридин (1,0 г, 5,08 ммоль), диметилглицин (0,314 г, 3,05 ммоль) и DMSO (10,2 мл) загружали микроволновый стеклянный сосуд объемом 20 мл, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли H₂O и NH₄Cl. Водный слой экстрагировали CHCl₃ (3X). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (5X), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением масла. После очистки колоночной

хроматографией (Redisep 40 г, 50-100% этилацетат/гексаны) получили 7-(4-(бензилокси)-2-метилфенокси)имидазо[1,2-*a*]пиридин (1,09 г, 65%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 331,1$.

Стадия В: 7-(4-(Бензилокси)-2-метилфенокси)имидазо[1,2-*a*]пиридин (1,09 г, 3,45 ммоль), дигидроксипалладий (0,8 г, 1,14 ммоль) и MeOH (34,5 мл, 3,45 ммоль) загружали круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Смесь помещали в атмосферу N₂ и перемешивали при комнатной температуре. Смесь продували H₂ из двустенного баллона и через сублинию в течение 2 минут. Ввод азота прекращали, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь продували азотом, разбавляли MeOH и фильтровали. Органические фазы концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией (Redisep 40 г, 0-20% MeOH/DCM) с получением 4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенола (0,284 г, 34%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 241,1$.

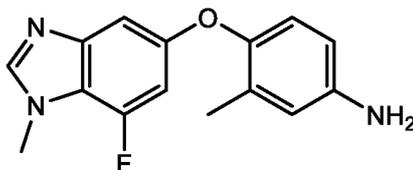
Пример промежуточного соединения Н



3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенол

3-Метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенол получали согласно Примеру 23, Стадии А и В, используя 6-бром-2-метил-2*H*-индазол вместо 5-бром-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазола на Стадии А. m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 255,1$.

Пример промежуточного соединения I



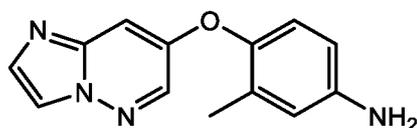
4-((7-фтор-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)-3-метиланилин

Стадия А: Порошкообразный карбонат калия (0,96 г, 1,5 ммоль) добавляли в смесь 5-бром-7-фтор-1*H*-бензо[*d*]имидазола (1,0 г, 4,7 ммоль) в DMA (23 мл), затем добавляли MeI (0,86 г, 1,3 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Смесь разбавляли водой/рассолом и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (от 5 до 85% ACN/H₂O с 1% TFA буфера). Фракции, содержащие региоизомеры, собирали по отдельности, затем обрабатывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Смеси затем экстрагировали смесью 20% IPA/CH₂Cl₂, экстракты объединяли, сушили над Na₂SO₄,

фильтровали и концентрировали с получением двух региоизомеров, причем первым элюировался целевой 5-бром-7-фтор-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол (0,19 г, 17%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M^+1 = 255,1$. Нецелевой региоизомер был выделен с выходом 23% (0,25 г).

Стадия В: 4-((7-Фтор-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)-3-метиланилин выделяли, следуя методике Примера 24, Стадия А, используя *трет*-бутил-(4-гидрокси-3-метилфенил)карбамат вместо 4-(бензилокси)-2-метилфенола и 5-бром-7-фтор-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол вместо 5-бром-1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазола. *m/z* (ХИАД-положит.) $M^+1 = 272,1$.

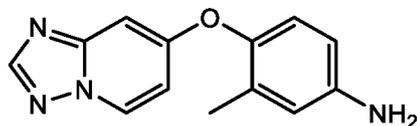
Пример промежуточного соединения J



4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метиланилин

Раствор 7-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (0,36 г, 2,35 ммоль), *трет*-бутил-(4-гидрокси-3-метилфенил)карбамата (0,58 г, 2,61 ммоль) и карбоната цезия (2,55 г, 7,83 ммоль) в DMF (5,22 мл) нагревали до 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь распределяли между EtOAc и NH₄Cl (насыщенный водный раствор). Фазы разделяли, и водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (2X). Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки методом C18 ЖХВД с обращенной фазой (10-95% вода/MeCN с 0,1% TFA буфера) получили 4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метиланилин (0,99 г, 11%-ный выход). *m/z* (ХИАД-положит.) $M^+1 = 241,1$.

Пример промежуточного соединения К



4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилин

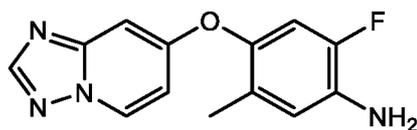
Стадия А: ТЕА (0,25 мл, 1,65 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ола (150 мг, 0,83 ммоль) в толуоле (3,0 мл), затем добавляли фосфорилхлорид (0,39 мл, 4,13 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха. Неочищенный продукт нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃ при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои

промывали рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (122 мг, неочищенный), который использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 199,0$.

Стадия В: K_2CO_3 (484,7 мг, 3,51 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ола гидрохлорида (200 мг, 1,17 ммоль) в растворе DMSO:THF (1:2) (4,5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (181,3 мг, 1,17 ммоль) добавляли в смесь, и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После завершения реакции реакцию смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали холодной водой, затем рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (35% EtOAc/гексан) с получением 7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (220 мг, 70%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 271,2$.

Стадия С: Zn порошок (675,5 мг, 10,3 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 7-(2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (280 мг, 1,03 ммоль) в THF (5,0 мл) при 0°C . NH_4Cl (552,7 мг, 10,3 ммоль) в воде (1,0 мл) добавляли в раствор при 0°C , и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через воронку с фильтром из спеченного стекла, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в EtOAc и промывали водой и затем рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 241,2$.

Пример промежуточного соединения L



4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метиланилин

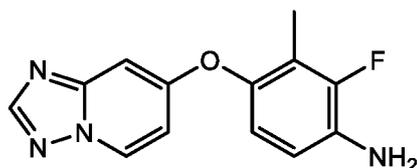
Стадия А: В перемешиваемый раствор 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (300 мг, 1,95 ммоль) и 4-бром-5-фтор-2-метилфенола (600,79 мг, 2,93 ммоль) в DMA (6 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,27 г, 3,90 ммоль) и CsF (593. мг, 3,90 ммоль). Сосуд герметизировали, и реакцию смесь нагревали при 150°C в течение 3 часов. Реакционную смесь затем

разбавляли водой, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (15% EtOAc-гексан) с получением 7-(4-бром-5-фтор-2-метилфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (350 мг, 56%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 321,9.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-(4-бром-5-фтор-2-метилфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (350 мг, 1,09 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли Boc-NH₂ (191 мг, 1,63 ммоль) и Cs₂CO₃ (708 мг, 2,17 ммоль), и смесь дегазировали в течение 5 минут в атмосфере аргона. Наконец, добавляли Pd₂dba₃ (трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (199 мг, 0,21 ммоль) и X-Phos (2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-дифенил) (103,6 мг, 0,21 ммоль); смесь дегазировали в течение еще 5 минут и затем нагревали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc, и смесь фильтровали через слой целита Celite®. Органический фильтрат промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)карбамата (210 мг, 54%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 359,0.

Стадия С: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)карбамата (210 мг, 0,58 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,6 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрировали, остаток затем разбавляли смесью 5% MeOH-DCM и промывали H₂O, затем насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метиланилина (150 мг неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 258,8.

Пример промежуточного соединения М



4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилин

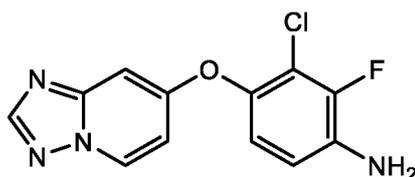
Стадия А: В перемешиваемый раствор 7-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (400 мг, 2,61 ммоль) и 4-бром-3-фтор-2-метилфенола (504 мг, 2,48 ммоль) в DMA (4 мл)

добавляли Cs₂CO₃ (1,7 г, 5,22 ммоль) и CsF (790 мг, 5,22 ммоль), и смесь перемешивали при 150°C в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, затем сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15-20% EtOAc-гексан) с получением 7-(4-бром-3-фтор-2-метилфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (350 мг, 42%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 321,7.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-(4-бром-3-фтор-2-метилфенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (500 мг, 1,55 ммоль) и *трет*-бутилкарбамата (547 мг, 4,67 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,51 г, 4,67 ммоль) и затем дегазировали аргоном в течение 5 мин. Добавляли Xphos (148 мг, 0,31 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (285 мг, 0,31 ммоль), и смесь дегазировали еще в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов в герметизированной пробирке. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали DCM. Фильтрат концентрировали, и неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (20-30% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)карбамата (400 мг, 71%-ный выход) в виде смолистой жидкости. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 358,6.

Стадия С: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)карбамата (400 мг, 1,11 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали, и неочищенный остаток разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали дважды смесью 10% MeOH-DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина (260 мг, 90%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 259,0.

Пример промежуточного соединения N



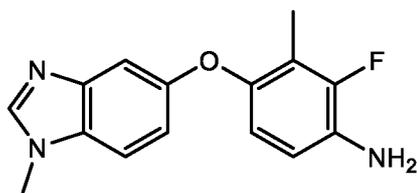
4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ола (50 мг, 0,37 ммоль) и 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензола (71,7 мг, 0,37 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли K₂CO₃ (102,2 мг, 0,74 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 4

часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, затем рассолом, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением смеси изомеров 7-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (50 мг, смесь изомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 309,0$ и $309,2$.

Стадия В: В перемешиваемый раствор смеси изомеров 7-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (150 мг, 0,49 ммоль) в THF:H₂O (5:1) (6 мл) при 0°C добавляли Zn (331,2 мг, 4,87 ммоль) и NH₄Cl (263 мг, 4,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь фильтровали через воронку с фильтром из спеченного стекла, и твердое вещество промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой, сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH/DCM) с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина (120 мг, 88%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 278,9$.

Пример промежуточного соединения О



2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилин

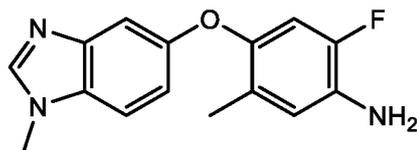
Стадия А: В перемешиваемый раствор 2-хлор-4-фтор-3-метил-1-нитробензола (10,0 г, 52,7 ммоль) и 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (7,8 г, 52 ммоль) в DMA (45 мл) добавляли Cs₂CO₃ (42,8 г, 131,9 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH-DCM) с получением 5-(3-хлор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (14,5 г, 85%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 317,4$.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 5-(3-хлор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (2,0 г, 6,3 ммоль) в DMSO (25,2 мл) добавляли CsF (9,5 г, 63,1 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при 110°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем рассолом. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH-DCM) с получением 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (1,4 г, с примесями) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 301,6$.

Стадия С: В перемешиваемый раствор 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (1,4 г, 4,65 ммоль) в MeOH (10,0 мл) добавляли Pd/C (900 мг). Реакционную смесь продували H_2 и затем перемешивали в течение 3 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (0-1% MeOH-DCM), затем растирали с диэтиловым эфиром с получением 2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина (800 мг, 47%-ный выход за 2 стадии). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.62 (t, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6.55 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 272,09$.

Пример промежуточного соединения Р



2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилин

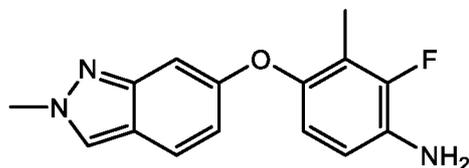
Стадия А: В перемешиваемый раствор 1-хлор-5-фтор-4-метил-2-нитробензола (10 г, 52,743 ммоль) и 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (7,8 г, 52,7 ммоль) в DMA (500 мл) добавляли Cs_2CO_3 (34,4 г, 105,485 ммоль), и смесь нагревали до $80^\circ C$ в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растирали со смесью 10% EtOAc/гексаны, и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением 5-(5-хлор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (14 г, 84%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 317,4$.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 5-(5-хлор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (5,0 г, 15,8 ммоль) в DMSO (64 мл) добавляли CsF (23,9 г, 157,7 ммоль) и перемешивали при $110^\circ C$ в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь затем промывали водой, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-2% MeOH/DCM) с получением 5-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (3,2 г, 67%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 =$

302,0.

Стадия С: В перемешиваемый раствор 5-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (2,0 г, 6,645 ммоль) в MeOH (20 мл) и THF (2 мл) добавляли Pd/C (1,0 г). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 4 часов. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-3% MeOH/DCM) с получением 2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина (1,2 г, 67%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 6.96-6.86 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 11.0, 15,2 Гц, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 272,20.

Пример промежуточного соединения Q



2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 6-метокси-1Н-индазола (1,0 г, 6,75 ммоль) в DMF (7,0 мл) добавляли K₂CO₃ (1,8 г, 13,5 ммоль) и MeI (0,9 мл, 13,5 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа при 50°C. Охлажденную реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-25% EtOAc-гексан) с получением 6-метокси-2-метил-2H-индазола (350 мг, 32%-ный выход) в виде жидкости. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 162,9.

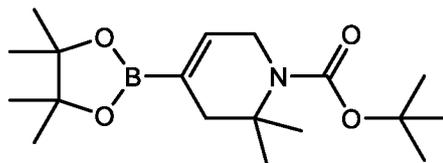
Стадия В: В раствор 6-метокси-2-метил-2H-индазола (1,4 г, 8,6 ммоль) в DCM (8 мл) при 0°C добавляли BBr₃ в DCM (17,0 мл, 17,2 ммоль) в атмосфере аргона, и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали, и реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Смесь затем экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (10-50% EtOAc/гексан) с получением 2-метил-2H-индазол-6-ола (1,0 г, 78%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 148,8.

Стадия С: В перемешиваемый раствор 2-метил-2H-индазол-6-ола (2,7 г, 18,24

ммоль) в DMSO (16 мл) добавляли K_2CO_3 (7,5 г, 54,73 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол (3,47 г, 20,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при $80^\circ C$. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенную реакционную смесь затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc/гексан) с получением 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (4,0 г, смесь двух позиционных изомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1=302,2$.

Стадия D: В перемешиваемый раствор 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (4,0 г, 13,3 ммоль) в THF (40,0 мл) добавляли Zn порошок (8,7 г, 132,9 ммоль) при $0^\circ C$, затем добавляли NH_4Cl (7,1 г, 132,9 ммоль) в воде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую экстрагировали EtOAc, промывали водой и рассолом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной СФХ (45-55% CO_2 : (0,3% изопропиламина в MeOH), 25 г/мин) с получением целевого изомера 2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилина (900 мг, 18%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1=272,0$.

Пример промежуточного соединения R



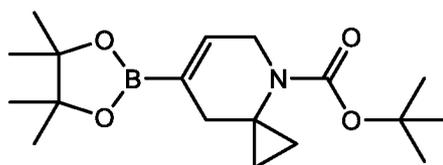
трет-бутил-2,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Стадия A: В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой, загружали трет-бутил-2,2-диметил-4-оксопиридин-1-карбоксилат (500 мг, 2,20 ммоль) и 22 мл сухого THF в атмосфере азота. Эту смесь охлаждали до $-78^\circ C$ и шприцем добавляли LiHMDS (2,86 мл, 1M в THF), и смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 1 часа. В этот момент шприцем добавляли THF-раствор фенилтрифламида (1,02 г, 2,86 ммоль, в 10 мл THF). Сразу после окончания добавления смесь перемешивали при $-78^\circ C$ в течение 15 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. После двух часов при комнатной температуре смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония,

разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (477 мг, 60%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.77 (ddd, $J = 3.7, 2.6, 1.1$ Гц, 1H), 4.07 (dt, $J = 3.7, 2.6$ Гц, 2H), 2.39 (td, $J = 2.5, 1.1$ Гц, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (475 мг, 1,32 ммоль), загружали 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (839 мг, 3,30 ммоль), диоксан (13 мл), KOAc (389 мг, 3,97 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (108 мг, 0,132 ммоль). Смесь продували аргоном в течение нескольких минут, пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc/водой и фильтровали через фильтровальную бумагу GF/F. Фильтрат экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-2,2-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (187 мг, 42%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.68-6.61 (m, 1H), 3.93 (dt, $J = 3.8, 1.8$ Гц, 2H), 2.21 (d, $J = 1.6$ Гц, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38 (s, 6H), 1.27 (s, 12H).

Пример промежуточного соединения S



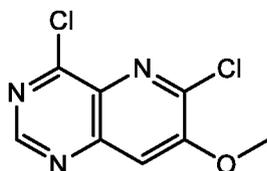
трет-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилат

Стадия А: В круглодонную колбу, оснащенную магнитной мешалкой и вводом азота, загружали *трет*-бутил-7-оксо-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (576 мг, 2,56 ммоль) и 25 мл сухого THF. Эту смесь охлаждали до -78°C и затем шприцем добавляли LiHMDS (3,32 мл, 3,32 ммоль, 1M раствор в THF). Сразу после окончания добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 45 минут. В этот момент добавляли THF-раствор 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (1,19 г, 3,32 ммоль, в 10 мл THF), смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-7-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилата (746 мг, 82%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5.87 (tt, J = 3.2, 1,4 Гц, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H), 0.76 (s, 2H).

Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-7-(((трифторметил)сульфонил)окси)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилат (745 мг, 2,08 ммоль), загружали диоксан (21 мл), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,06 г, 4,17 ммоль), КОАс (614 мг, 6,25 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (170 мг, 4,17 ммоль). Эту смесь продували аргоном в течение нескольких минут, пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc/водой и фильтровали через фильтровальную бумагу GF/F. Фильтрат экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-азаспиро[2.5]окт-6-ен-4-карбоксилат (557 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6.54 (s, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 2.14 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.26 (d, J = 1,5 Гц, 12H), 0.90-0.82 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H).

Пример промежуточного соединения Т



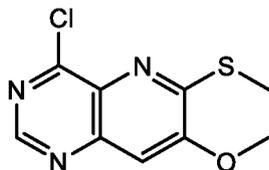
4,6-дихлор-7-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин

Стадия А: 3-Амино-6-хлор-5-метоксипиколиновую кислоту (4,9 г, 24 ммоль) и формамид (31 мл) загружали в круглодонную колбу объемом 125 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 150°C в течение 30 часов. Реакционную смесь разбавляли водой, и твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией. Твердое вещество промывали водой, этилацетатом и сушили в течение ночи в глубоком вакууме при 100°C с получением 6-хлор-7-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ола (3,6 г, 70%), неочищенного. *m/z* (ХИАД-положит.) М⁺1 = 212,1.

Стадия В: 6-Хлор-7-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ол (0,28 г, 1,3 ммоль) и основание Хюнига (0,34 г, 2,7 ммоль) добавляли к POCl₃ (6,6 мл, 1,32 ммоль) в круглодонной колбе объемом 25 мл, оснащенной магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 110°C в течение 2,5 часов и затем концентрировали в вакууме и разбавляли EtOAc.

Органические фазы промывали дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество очищали колоночной хроматографией (от 0 до 40% EtOAc в гептане) с получением 4,6-дихлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидина (0,16 г, 53%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 230,1$.

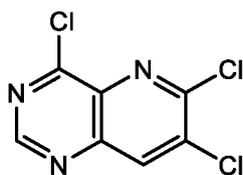
Пример промежуточного соединения U



4-хлор-7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-d]пиримидин

В колбу-сборник объемом 50 мл, оснащенную магнитной мешалкой, загружали основание Хюнига (0,78 мл, 4,5 ммоль), 7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (0,50 г, 2,2 ммоль) и POCl_3 (11 мл, 2,2 ммоль). Смесь снабжали охлаждаемым холодной водой конденсатором и нагревали до 110°C в течение 1,5 часов. Летучие вещества удаляли в вакууме, и смесь вводили в этилацетат. Органические фазы промывали $\times 3$ насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 24 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 20% EtOAc в гептане, с получением 4-хлор-7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-d]пиримидина (0,30 г, 56%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 242,1$.

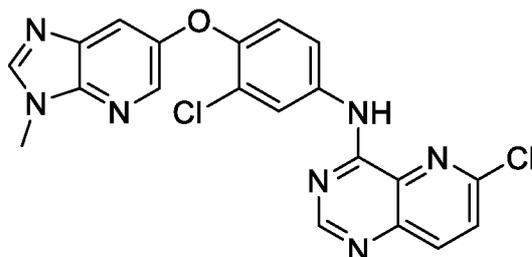
Пример промежуточного соединения V



4,6,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидин

Синтезировали способом из Примера промежуточного соединения T, используя 3-амино-5,6-дихлорпиколиновую кислоту вместо 3-амино-6-хлор-5-метоксипиколиновой кислоты на Стадии A, с получением 4,6,7-трихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (50 мг, 13%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.12 (s, 1H), 8.48 (s, 1H).

Пример промежуточного соединения W



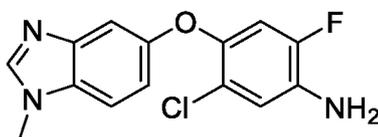
6-хлор-N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Стадия А: 3-Метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ол (431 мг, 1 экв., 2,89 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (507 мг, 1 экв., 2,89 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,88 г, 2 экв., 5,78 ммоль) в DMSO (29 мл) при 65°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали водой/рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(2-хлор-4-нитрофенокси)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (756 мг, 86%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 305,20.

Стадия В: Цинк (1,62 г, 10 экв., 24,8 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(2-хлор-4-нитрофенокси)-3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (756 мг, 1 экв., 2,48 ммоль) и насыщенного раствора хлорида аммония (12 мл) в THF (12 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc и фильтровали через фильтровальную бумагу GF/F. Фильтрат экстрагировали EtOAc, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилина (127 мг, 19%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 275,20.

Стадия С: 3-Хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилин (55 мг, 1 экв., 0,20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (40 мг, 1 экв., 0,20 ммоль) в 2-пропанол (2 мл). Эту смесь нагревали до 65°C в течение 3 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли DCM, промывали 10%-ным водным *k*-carb (карбонат калия), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (77,5 мг, 88%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 438,1.

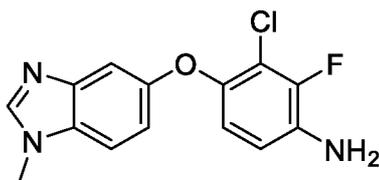
Пример промежуточного соединения X



5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (5,00 г, 33,8 ммоль) и 1-хлор-2,4-дифтор-5-нитробензола (7,82 г, 40,5 ммоль) в ACN (50 мл) добавляли DIPEA (17,62 мл, 101,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Реакционную смесь фильтровали, и остаток промывали диэтиловым эфиром, затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением чистого 5-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (2,90 г, 27%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 322,02.

Стадия В: В смесь 5-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (3,5 г, 10,90 ммоль) в THF:H₂O (4:1; 35 мл) добавляли Zn (6,11 г, 109 ммоль) и NH₄Cl (5,83 г, 109 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, фильтровали через слой целита Celite®, фильтрат промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина (1,8 г, 57%-ный выход) в виде твердого вещества. Структура соединения была подтверждена методом НМВС (гетероядерная многополосная корреляция). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.98-6.88 (m, 3H), 5.29 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 3.82 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 292,18.

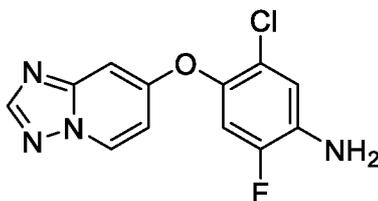
Пример промежуточного соединения Y3-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилин

Стадия А: Карбонат цезия (776 мг, 2,38 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2,3-дихлор-1-фтор-4-нитробензола (250 мг, 1,19 ммоль) и 1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (176 мг, 1,19 ммоль) в DMA (11,9 мл). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 2 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между H₂O и EtOAc. Органический слой промывали H₂O и рассолом (2X), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя 10% MeOH в CH₂Cl₂, с получением 5-(2,3-дихлор-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (299 мг). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 338,00.

Стадия В: В высушенном в термостате сосуде 5-(2,3-дихлор-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазол (200 мг, 591 мкмоль) и фторид цезия (359 мг, 2,37 ммоль) суспендировали в сухом DMF под азотом. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 часов, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли хлороформом, и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат промывали NaHCO₃ и H₂O, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом от 1 до 8% (MeOH/CH₂Cl₂), с получением 5-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (95,8 мг). m/z (ЭРИ) M+1 322,0.

Стадия С: Катализатор Пирлмана (13 мг) добавляли в перемешиваемый раствор 5-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-1-метил-1Н-бензо[d]имидазола (30 мг, 93 мкмоль) в метаноле (0,93 мл). Реакционную смесь подвергали баллонному давлению водорода в течение 1 часа при 45°C. Смесь продували азотом, разбавляли метанолом и фильтровали через Celite® с получением 3-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилина (27 мг). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 292,05.

Пример промежуточного соединения Z



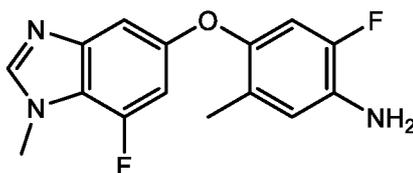
4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторанилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ола (10 г, 51,82 ммоль) и 1-хлор-2,4-дифтор-5-нитробензола (7 г, 51,82 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли DIPEA (27 мл, 155,46 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 7 часов. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/гексан) с получением смеси 7-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 7-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (11,0 г, 69%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 309,0.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 7-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (11 г, 35,71 ммоль) в THF:H₂O (120 мл) добавляли Zn (23,21 г, 357,13 ммоль) пыль и NH₄Cl (19,10 г, 357,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь

фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат промывали водой и экстрагировали с использованием EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-65% EtOAc/гексан), затем колоночной хроматографией на силикагеле (0-1,5 MeOH/DCM) с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторанилина (4.60 г, 63%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.27 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5.52 (d, J = 6,2 Гц, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 279,15.

Пример промежуточного соединения АВ



2-фтор-4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-5-метиланилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 5-бром-1,2-дифтор-3-нитробензола (8 г, 33,61 ммоль) и метиламина (84,04 мл, 168,07 ммоль) в THF (15 мл) в герметично закрытой круглодонной колбе добавляли DIPEA (11,71 мл, 67,23 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали с получением 4-бром-2-фтор-N-метил-6-нитроанилина (7,1 г, 85%-ный выход) в виде твердого вещества.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 4-бром-2-фтор-N-метил-6-нитроанилина (5,1 г, 20,47 ммоль) в THF (42 мл) и H₂O (8 мл) добавляли Zn порошок (13,38 г, 204,78 ммоль) и NH₄Cl (10,95 г, 204,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали EtOAc. Органический слой фильтрата отделяли и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH/DCM) с получением 4-бром-6-фтор-N1-метилбензол-1,2-диамина (3,8 г, 85%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 219,1.

Стадия С: Этилортоформиат (6,83 мл, 41,08 ммоль) и PTSA (*пара*-толуолсульфоновая кислота) (35 мг, 0,20 ммоль) добавляли в смесь 4-бром-6-фтор-N1-метилбензол-1,2-диамина (4,5 г, 20,54 ммоль) в толуоле (50 мл) под аргоном, и полученный раствор кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Охлажденную реакцию смесь концентрировали, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH-DCM) с получением 5-бром-7-фтор-1-метил-

1H-бензо[d]имидазола (3,8 г, 82%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 229,2.

Стадия D: В перемешиваемый раствор 5-бром-7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазола (6,5 г, 28,37 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (14,41 г, 56,75 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли KOAc (5,57 г, 56,75 ммоль) и дегазировали в течение 5 минут в атмосфере аргона. Наконец, добавляли Pd(dppf)Cl₂.DCM (3,47 г, 4,25 ммоль), дегазировали еще в течение 5 минут и нагревали при 90°C в течение 5 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH-DCM) с получением 7-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (5,9 г, 75%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 276,9.

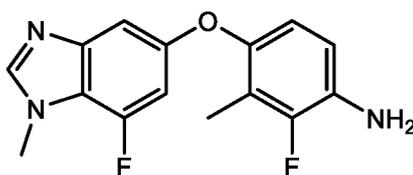
Стадия E: В перемешиваемый раствор 7-фтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазола (5,5 г, 19,91 ммоль) в THF/H₂O(1:1) (100 мл) добавляли пербората натрия тетрагидрат (15,32 г, 99,59 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакцию смесь концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в этилацетате и промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (3,0 г неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия F: В перемешиваемый раствор 7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (4,5 г, 27,08 ммоль) и 1,5-дифтор-2-метил-4-нитробензола (4,65 г, 29,79 ммоль) в DMSO (50 мл) добавляли K₂CO₃ (11,21 г, 81,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH-DCM) с получением смеси 7-фтор-5-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола и другого региоизомера (7,2 г, смесь изомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 319,8.

Стадия G: В перемешиваемый раствор 7-фтор-5-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола и другого региоизомера (смесь изомеров) (250 мг, 0,78 ммоль) в THF (4 мл) и H₂O (1 мл) добавляли Zn порошок (510,33 мг, 7,80 ммоль), NH₄Cl

(417.52 мг, 7,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 2-фтор-4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-5-метиланилина (50 мг, 22%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.18 (s, 1H), 6.79 (dd, J₁ = 1.84 Гц, J₂ = 12.36 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6.53-6.49 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 289,8.

Пример промежуточного соединения АС



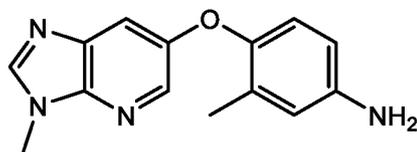
2-фтор-4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метиланилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ола (200 мг, 1,35 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола (261 мг, 1,35 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K₂CO₃ (373 мг, 2,70 ммоль) в герметизированной пробирке и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-22% EtOAc/гексан) с получением 7-фтор-5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола вместе с другим региоизомером. ¹H ЯМР и ЖХ-МС показали, что это вещество представляет собой смесь обоих региоизомеров. Переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (300 мг, смесь изомеров) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 319,9.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-фтор-5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-1-метил-1H-бензо[d]имидазола вместе с другим региоизомером (300 мг, 0,94 ммоль) в THF:H₂O (4:1) (5 мл) добавляли Zn пыль (611,15 мг, 9,40 ммоль) и NH₄Cl (502,93 мг, 9,40 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат промывали EtOAc. Органический слой фильтрата промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали методом препаративной ЖХВД с обращенной фазой (Xterra C18 (250 x 19 мм, 10 мкм), 30-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением 2-фтор-4-((7-фтор-1-

метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метиланилина (70 мг, 26%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. Структура целевого изомера была подтверждена методом НМВС. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 6.80-6.57 (m, 4H), 4.97 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.00 (s, 3H). m/z (ЭРИ) M+1 = 290,1.

Пример промежуточного соединения AD



3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилин

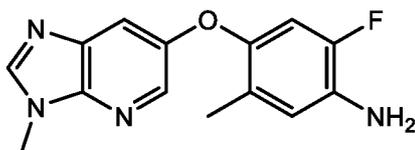
Стадия А: В герметизированной пробирке объединяли 3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин (2,5 г, 9,65 ммоль), пербората натрия тетрагидрат (7,42 г, 48,24 ммоль), THF (36 мл) и воду (36 мл) с получением раствора. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов и затем концентрировали. Полученное неочищенное вещество растворяли в этилацетате и промывали водой, затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ола (300 мг). Водные слои затем концентрировали досуха, и полученное твердое вещество обрабатывали тетрагидрофураном при энергичном перемешивании в течение 3 часов. Смесь затем фильтровали с получением дополнительного количества 3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ола (1 г). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (1,3 г, неочищенный) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 150,0.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (1,5 г, 9,68 ммоль) и 3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ола (1,44 г, 9,68 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K₂CO₃ (4,01 г, 29,03 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-20% EtOAc/гексан) с получением 3-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1,8 г, 65%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 285,0.

Стадия С: В перемешиваемый раствор 3-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридина (2 г, 7,04 ммоль) в THF:H₂O (4:1) (30 мл) добавляли Zn пыль (4,58 г, 70,42 ммоль) и NH₄Cl (3,77 мг, 70,42 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции смесь фильтровали

через слой целита Celite®, и Celite® промывали EtOAc и водой. Органический слой фильтрата промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-2% MeOH/DCM) с получением 3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилина (1,6 г, 89%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 6.68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.50 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6.42 (dd, J = 2.6, 8,5 Гц, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 255.

Пример промежуточного соединения АЕ



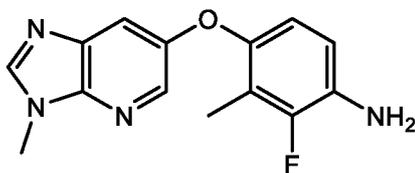
2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ола (2 г, 13,42 ммоль) и 1,5-дифтор-2-метил-4-нитробензола (2,32 г, 13,42 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли K₂CO₃ (5,55 г) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-2% MeOH/DCM) с получением 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин вместе с другим региоизомером. ¹H ЯМР и ЖХ-МС показали, что это вещество представляет собой смесь обоих региоизомеров. Переносили на следующую стадию без дополнительной очистки (3 г, смесь изомеров) в виде смолы. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 303,0.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина вместе с другим региоизомером (6 г, 19,86 ммоль) в THF:H₂O (4:1) (80 мл) добавляли Zn пыль (12,9 г, 198,67 ммоль) и NH₄Cl (10,62 г, 198,67 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита Celite®, и Celite® промывали EtOAc. Органический слой фильтрата промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле на системе Combiflash (0,5-1% MeOH/DCM) с получением 2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилина (3,9 г, 72%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. Структура целевого изомера была подтверждена методом НМВС. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7.40

(d, $J = 1,9$ Гц, 1H), 6.71 (dd, $J = 6.7, 11,0$ Гц, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 273,2$.

Пример промежуточного соединения AF

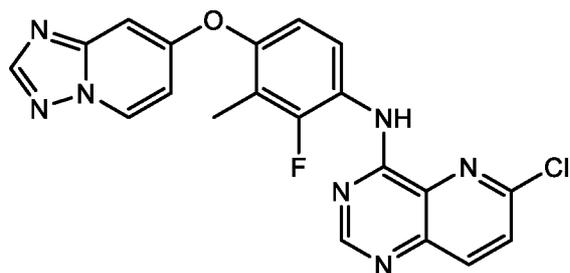


2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилин

Стадия А: В перемешиваемый раствор 3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ола (7,7 г, 51,68 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензола (9,77 г, 51,68 ммоль) в DMSO (60 мл) добавляли K_2CO_3 (14,26 г, 103,35 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали холодной водой, затем рассолом. Органическую часть сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH-DCM) с получением 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (10 г, смесь двух региоизомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 302,8$.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (смесь двух региоизомеров) (9,5 г, 31,46 ммоль) в THF:H₂O (5:1) (120 мл) добавляли Zn (21,4 г, 314,5 ммоль) и NH_4Cl (16,98 г, 314,5 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь фильтровали через воронку с фильтром из спеченного стекла и промывали EtOAc. Фильтрат промывали водой, и органический слой отделяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали препаративной СФХ (50% CO_2 + 50% (МЕОН), 60 г/мин) с получением 2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилина (1,5 г, 11% за 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 273,1$. (Примечание: структура была подтверждена методом НМВС)

Пример промежуточного соединения AG



N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-

d]пиримидин-4-амин

Смесь 4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина (0,302 г, 1,17 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (257 мг, 1,29 ммоль) в IPA (11,7 мл) нагревали до 70°C, при этом ее перемешивали в течение 4 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией. Твердое вещество затем растворяли в CH₂Cl₂ и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (1-5% MeOH/CHCl₃) с получением целевого продукта (466 мг, 94%) в виде твердого вещества. *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 422,1.

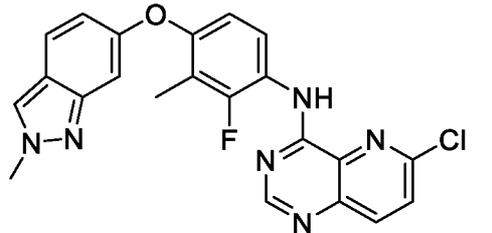
Соединения в Таблице 1 были получены с использованием способа, аналогичного способу, использованному в Примере промежуточного соединения AG с использованием соответствующих промежуточных соединений.

Таблица 1

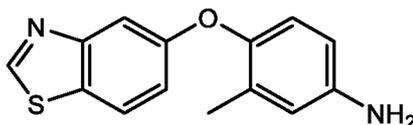
Пример №	Структура	Название	ЖХ-МС M ⁺ 1
АН		6-хлор-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d] имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	416,8
AI		6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	435,2
AJ		6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	434,7

AK		6-хлор-N-(5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	455,1
AL		6-хлор-N-(3-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	455,1
AM		N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	404,0
AN		N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	422,0
AO		N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	442,0
AP		N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	442,1
ВОДН		6-хлор-N-(4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	435,1

		d]пиримидин-4-амин	
AR		6-хлор-N-(2-фтор-4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-5-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	453,1
AS		6-хлор-N-(2-фтор-4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	453,1
AT		6-хлор-N-(3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	418,1
AU		6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	436,1
AV		6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	436,0
AW		6-хлор-N-(3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин	417,0

AX		6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пириимидин-4-амин	435,2
----	---	--	-------

Пример промежуточного соединения AY

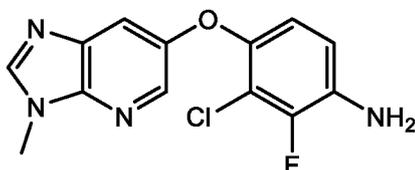


4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-3-метиланилин

Стадия А: 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (1,710 г, 11 ммоль), бензо[d]тиазол-5-ол (2,000 г, 13,23 ммоль), карбонат калия (3,047 г, 22 ммоль) и DMSO (26 мл) загружали в круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную магнитной мешалкой. После перемешивания в течение 2 часов при температуре окружающей среды реакцию гасили водой. Реакционную смесь экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgO₄, фильтровали и концентрировали до твердого вещества. Это неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 8% MeOH в DCM) с получением продукта в виде твердого вещества, 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[d]тиазола (2,7522 г, 87%). m/z (ЭРИ) M+1 = 287,1.

Стадия В: В круглодонную колбу объемом 500 мл загружали 5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[d]тиазол (2,7522 г, 9,6 ммоль), насыщенный водный раствор хлорида аммония (2,7 мл) и THF (48 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли цинк (6,285 г, 96,1 ммоль) одной порцией. Через 5 минут колбу снимали с ледяной бани, и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через бумажный фильтр GF/F. Фильтр промывали несколько раз EtOAc. Объединенные органические слои собирали и промывали водой и рассолом. Органические слои сушили над MgO₄, фильтровали и концентрировали до густого масла. Это неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 10 до 60% EtOAc в *n*-гептане) с получением 4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-3-метиланилина (1,7099 г, 69%). m/z (ЭРИ) M+1 = 257,1.

Пример промежуточного соединения AZ

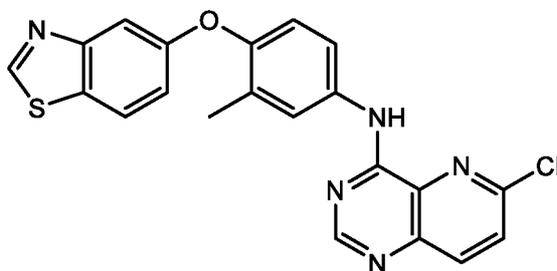


3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилин

Стадия А: В круглодонную колбу объемом 250 мл загружали 2-хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол (882 мг, 4,56 ммоль), карбонат цезия (2,97 г, 9,12 ммоль) и DMSO (23 мл). Добавляли 3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ол (0,680 г, 4,56 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали в течение 17 часов при температуре окружающей среды. Смесь гасили добавлением воды (150 мл). Смесь экстрагировали три раза EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (50 мл), сушили над MgO₄, фильтровали и концентрировали до густого масла. После очистки неочищенного вещества колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 8% MeOH в DCM) получили смесь региоизомеров, 6-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина и 6-(2-хлор-3-фтор-6-нитрофенокси)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина (1,059 г, 72%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 323,1.

Стадия В: Смесь со Стадии А (1,059 г) загружали колбу объемом 250 мл. Добавляли THF (16 мл) и насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 мл). Добавляли цинк (2,146 г, 33 ммоль) одной порцией при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 17 часов реакционную смесь фильтровали через фильтровальную бумагу GF/F. Фильтр промывали несколько раз EtOAc. Органические слои собирали и промывали рассолом (25 мл), сушили над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество подвергали хроматографии на силикагеле (от 0 до 5% MeOH в EtOAc). Смешанные фракции дополнительно очищали вторым раундом хроматографии на силикагеле (от 0 до 15% MeOH в EtOAc) с получением продукта, 3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилина (32,6 мг, 3%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 293,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.31 (d, *J* = 2,5 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 2,6 Гц, 1H), 6.76-6.61 (m, 2H), 4.39 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H).

Пример промежуточного соединения ВА

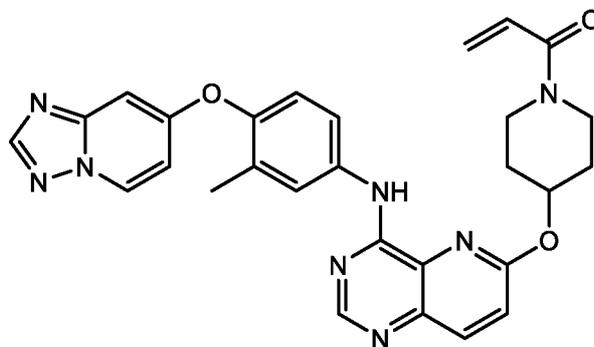


N-(4-(бензо[*d*]тиазол-5-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

Смесь 4-(бензо[*d*]тиазол-5-илокси)-3-метиланилина (449 мг, 1,75 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (350 мг, 1,75 ммоль) в IPA (8,75 мл) нагревали до 70°C, при этом ее перемешивали в течение 75 минут. Смесь затем охлаждали до температуры

окружающей среды, и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением твердого N-(4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (547 мг, 74%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 420,1$.

Пример 1



1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

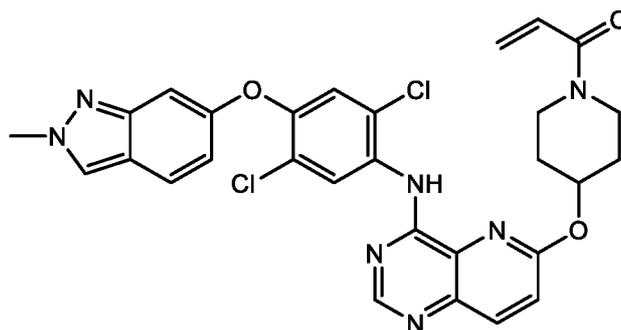
Стадия А: В перемешиваемый раствор 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина (80 мг, 0,33 ммоль) в изопропиловом спирте (3,0 мл) добавляли 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (93,45 мг, 0,47 ммоль), и реакцию кипятили с обратным холодильником при 85°C в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт промывали *n*-пентаном с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 404,0$.

Стадия В: Гидрид натрия (60%-ная дисперсия в минеральном масле) (57 мг, 1,42 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (286,58 мг, 1,42 ммоль) в DMA (0,5 мл), и реакцию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 15 минут. N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (230 мг, 0,57 ммоль) добавляли в реакцию смесь, и реакцию перемешивали при 120°C в течение 3 часов. После завершения реакции реакцию смесь переносили в EtOAc и промывали холодной водой, затем рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (250 мг, 57%-ный выход за три стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 569,4$.

Стадия С: HCl (4M) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,35 ммоль) в DCM (2,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении досуха и промывали *n*-пентаном с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) M^+1 -HCl = 469,4.

Стадия D: DIPEA (0,13 мл, 0,45 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (190 мг, 0,38 ммоль) в DMF (1 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 минут. Затем акриловую кислоту (0,03 мл, 0,42 ммоль) и T₃P (50% в EtOAc) (0,3 мл, 0,45 ммоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем гасили водой. Ее затем выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:H₂O (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (19,95 мг, 11%-ный выход за 2 стадии) в виде клейкого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.51 (s, 1H), 8.95 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.38 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.04 (dd, J = 2,6, 7,5 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 10,5, 16,7 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 6.13 (dd, J = 2,5, 16,7 Гц, 1H), 5.94-5.83 (m, 1H), 5.69 (dd, J = 2,5, 10,4 Гц, 1H), 4.10-3.78 (m, 2H), 3.70-3.43 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) M^+1 = 523,2.

Пример 2



1-(4-((4-((2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-
d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1,4-Дихлор-2-фтор-5-нитробензол (282,4 мг, 1,35 ммоль) и K_2CO_3 (559,5 мг, 4,05 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (200 мг, 1,35 ммоль) в THF (3 мл) и DMSO (1,5 мл) при комнатной температуре и затем нагревали до 80°C, при этом ее перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексан) с получением 6-(2,5-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (410 мг, 90%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 337,8$.

Стадия В: NH_4Cl (666,8 мг, 12,46 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(2,5-дихлор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (420 мг, 1,25 ммоль) в смеси THF:H₂O (5:1) (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли Zn пыль (815,1 мг, 12,46 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут при той же температуре. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток переносили в воду и CH_2Cl_2 , и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (335 мг, неочищенного) в виде твердого вещества, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 308,0$.

Стадия С: Перемешиваемый раствор 2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (45 мг, 0,15 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (40,84 мг, 0,21 ммоль) в изопропиловом спирте (1 мл) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*] пиримидин-4-амина (60 мг, 87%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 292,0$.

Стадия D: NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле) (20,39 мг, 0,53 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-*N*-(2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,21 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (85,53 мг, 0,43 ммоль) в DMA (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C и затем перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и

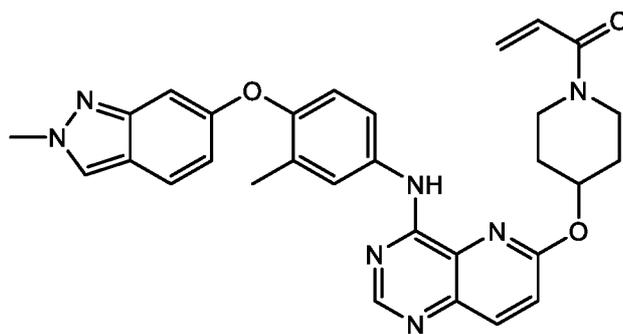
промывали водой. Органическую часть сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/DCM) с получением

трет-бутил-4-((4-((2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 66%-ный выход) в виде клейкой массы. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 649,4$.

Стадия E: HCl (4 н.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 2 часов. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного *N*-(2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M^+1-\text{HCl} = 549,0$.

Стадия F: DIPEA (0,05 мл, 0,28 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (81 мг, 0,14 ммоль) в DMF (1 мл), затем добавляли акриловую кислоту (0,011 мл, 0,16 ммоль) и ТЗР (50% в EtOAc) (0,1 мл, 0,17 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Затем ее разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (40-95% ACN :вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-((2,5-дихлор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в виде твердого вещества (8 мг, 10% за 2 стадии). ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.51 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.44 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.11 (dd, $J = 2,5, 16,7$ Гц, 1H), 5.68 (dd, $J = 2,5, 10,5$ Гц, 1H), 5.56-5.47 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 2.25-2.10 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+1 = 590,1$.

Пример 3



1-(4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-
d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (154 мг, 0,77 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилина (150 мг, 0,59 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (230 мг, 92%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 417,0$.

Стадия В: NaH (60 масс.% в парафине) (40 мг, 0,96 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (193 мг, 0,96 ммоль) в DMA (5 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли 6-Хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,48 ммоль), и смесь перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2% MeOH-DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 46%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 582,0$.

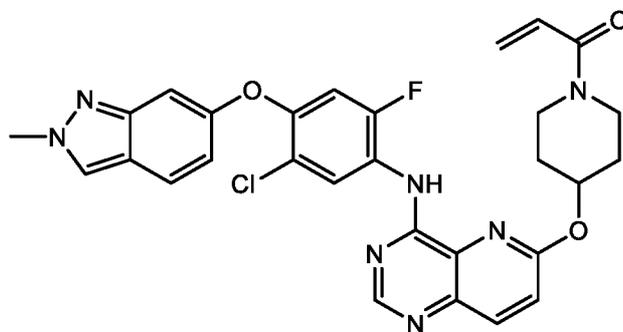
Стадия С: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,20 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали досуха, и неочищенный продукт растирали с Et₂O с получением *N*-(3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-

илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (105 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+ - HCl = 482,0$.

Стадия D: DIPEA (0,33 мл, 1,80 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (100 мг, 0,18 ммоль) в DCM (2 мл), затем добавляли акрилоилхлорид (16 мг, 0,18 ммоль) в DCM (0,2 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь гасили льдом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-75% ACN:вода (20 мМ бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением

1-(4-(((4-((3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (30 мг, 31%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.79 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J = 2,5, 16,7$ Гц, 1H), 5.91-5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 2,5, 10,5$ Гц, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.03-3.79 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.01 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+ = 536,3$.

Пример 4



1-(4-(((4-((5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1-Хлор-2,4-дифтор-5-нитробензол (652 мг, 3,37 ммоль) и K_2CO_3 (933 мг, 6,74 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (500 мг, 3,37 ммоль) в DMSO (15 мл), и смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50% EtOAc/гексан) с получением смеси двух изомеров, 6-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола и 6-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-

индазола (600 мг), в виде твердого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 322$.

Стадия В: Хлорид аммония (711 мг, 11 ммоль) и Zn порошок (608 мг, 11 ммоль) добавляли в смесь 6-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола и 6-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (350 мг, 1,08 ммоль) в двухфазном растворителе THF/вода (3:1) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь фильтровали через Celite® и промывали DCM, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток переносили в DCM и промывали водой. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (СФХ) (NP (нормальная фаза)) с получением целевого соединения, 5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (120 мг, 38%), в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 291,8$.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (75 мг, 0,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (100 мг, 0,34 ммоль) в IPA (4 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Растворитель затем выпаривали, и неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (130 мг, 83%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 455,1$.

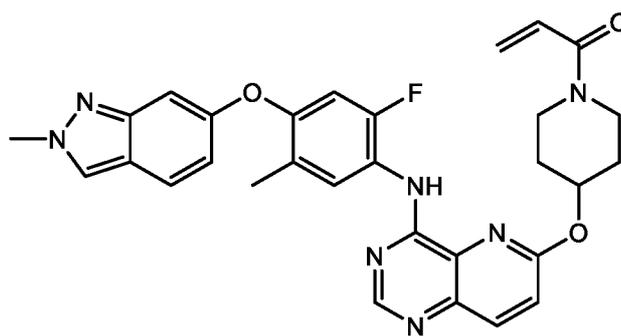
Стадия D: *трет*-БуОК (220 мг, 1,97 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (442 мг, 2,2 ммоль) в DMSO (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 6-хлор-*N*-(5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,22 ммоль), и смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (90% EtOAc/гексан) с получением *трет*-бутил-4-((4-((5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (85 мг, 62%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 620,3$.

Стадия E: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (60,0 мг, 0,09 ммоль) в DCM (2 мл) при 0°C, и смесь затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенное твердое вещество растирали с Et₂O с получением *N*-(5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*] пиримидин-4-амин гидрохлорида (70 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1-HCl = 520,4$.

Стадия F: DIPEA (0,2 мл, 1,44 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (80 мг, 0,144 ммоль) в DCM (2 мл), затем добавляли акрилоилхлорид (13 мг, 0,144 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением 1-(4-(((4-((5-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (20 мг, 20%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.44 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,7 Гц, 1H), 5.74-5.60 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.08-3.87 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 574,1$.

Пример 5



1-(4-(((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия A: K₂CO₃ (431 мг, 3,12 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 1,5-дифтор-2-метил-4-нитробензола (180,0 мг, 1,04 ммоль), 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (154,03 мг, 1,04 ммоль) в DMSO (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, затем

рассолом и затем концентрировали. Неочищенный продукт смешивали с другой партией неочищенного продукта, полученного таким же способом (60 мг соединения 1,5-дифтор-2-метил-4-нитробензол) и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50-55% EtOAc/гексан) с получением 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (347 мг, 83%-ный выход) в виде твердого вещества. Выделенное соединение содержало два возможных изомера. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 302,2$.

Стадия В: Zn пыль (577,44 мг, 8,83 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (вместе с другим изомером) (266,0 мг, 0,883 ммоль) в THF (3 мл) и воде (0,6 мл), затем добавляли NH₄Cl (472,37 мг, 8,829 ммоль) при 0°C. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который смешивали с другой партией (50 мг соединения 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазол). Объединенное вещество очищали препаративной ЖХВД СФХ (Chiralpak IG (250 x 21 мм) 5 мкм 55% CO₂ + 45% (0,3% изопропиламина в метаноле), 25 г/мин), АВРР (автоматизированный регулятор обратного давления): 110 бар, температура: 35°C), с получением 2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина, целевого изомера (210 мг, 69%-ный выход) в виде полутвердого вещества. Структура этого соединения была подтверждена методом НМВС. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 272,4$.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (119,44 мг, 0,597 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (162 мг, 0,597 ммоль) в IPA (3 мл), и смесь затем перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (258 мг, 99%-ный выход) в виде полутвердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 435,2$.

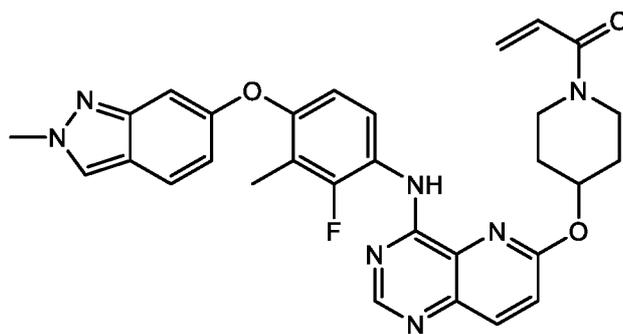
Стадия D: NaN (60% в минеральном масле, 24 мг, 0,575 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (115,71 мг, 0,575 ммоль) в DMA (1 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 15 минут. 6-Хлор-*N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100,0 мг, 0,23 ммоль) добавляли в раствор, и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой, затем рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-3% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 80%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 600,2$.

Стадия E: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (110,0 мг, 0,184 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (91 мг, неочищенного) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 500,4$.

Стадия F: DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (80,0 мг, 0,16 ммоль) и акриловой кислоты (12,69 мг, 0,176 ммоль) в DMF (1 мл), затем добавляли ТЗР (50% в EtOAc) (0,06 мл, 0,192 ммоль) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом. Смесь сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который смешивали с другой партией (90 мг соединения *N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорид, и объединенное вещество очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением 1-(4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (25 мг, 11%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,6 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10,7 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 554,2$.

Пример 6



1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-
d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: K_2CO_3 (839,2 мг, 6,08 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2H-индазол-6-ола (300 мг, 2,03 ммоль) в DMSO (4 мл), затем добавляли 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол (346.62 мг, 2.03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении, и неочищенную реакционную смесь разбавляли EtOAc. Органическую фазу промывали водой и рассолом, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40-55% EtOAc/гексан) с получением 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (520 мг, смесь двух изомеров), в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 302,2$.

Стадия В: Zn порошок (1130 мг, 17,28 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (520 мг, 1,73 ммоль) в THF (7,5 мл) при 0°C, затем добавляли NH_4Cl (924 мг, 17,3 ммоль) в воде (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой затем сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который смешивали с другой партией (размер партии 310 мг 6-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола). Объединенное вещество очищали препаративной ЖХВД (СФХ) (0,3% изопропиламина в MeOH) с получением целевого изомера 2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилина (180 мг, 27%, за две стадии) в виде твердого вещества, вместе с другим, нецелевым изомером (520 мг). m/z (ЭРИ) $M^+1 = 272,0$. Структура целевого соединения была подтверждена методом НМВС ЯМР.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (97 мг, 0,48 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилина (110

мг, 0,405 ммоль) в IPA (2 мл), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь упаривали досуха с получением неочищенного продукта, который промывали пентаном с получением 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина в виде твердого вещества (210 мг, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 435,2$.

Стадия D: NaH (60%-ная дисперсия в минеральном масле) (24 мг, 0,58 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,23 ммоль) в DMA (1,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. 6-Хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин добавляли в раствор, и смесь перемешивали при 140°C в течение 5 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и рассолом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (135 мг, 83% за две стадии) в виде клейкого твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 600,4$.

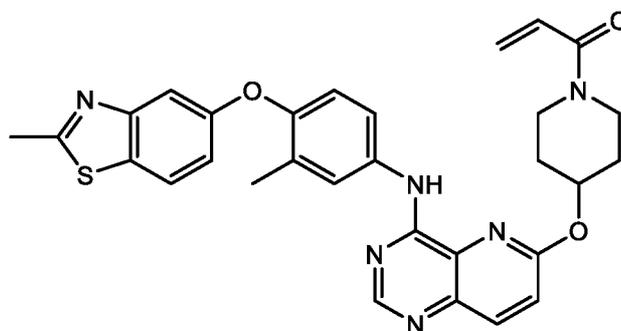
Стадия E: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,45 ммоль) в DCM (3,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, и твердое вещество промывали пентаном с получением *N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (230 мг, неочищенного) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) $M^+1-HCl = 500,2$.

Стадия F: DIPEA (0,1 мл, 0,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (160 мг, 0,3 ммоль) в DMF (1,4 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 2 минут. Затем акриловую кислоту (0,02 мл, 0,33 ммоль) и T₃P (50% в EtOAc) (0,2 мл, 0,36 ммоль) добавляли в реакционную смесь при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили одной каплей воды, и реакционную смесь упаривали досуха с получением

неочищенного продукта, который смешивали с другой партией (размер партии 50,0 мг *N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида). Объединенное вещество очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (10-90% АСN:вода (50 мкл TFA)) с получением

1-(4-(((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (15 мг, 10%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 2H), 8.07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6.96-6.77 (m, 5H), 6.22 (dd, J = 2.0, 16,8 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 2.0, 10,6 Гц, 1H), 5.67 (dt, J = 4.0, 7,7 Гц, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.11-3.93 (m, 2H), 3.66 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2.28-2.11 (m, 4H), 2.00-1.81 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 554,2.

Пример 7



1-(4-(((4-((3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (282 мг, 1,82 ммоль) и K₂CO₃ (502,4 мг, 3,67 ммоль) добавляли в раствор 2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ола (300 мг, 1,82 ммоль) в DMSO (10 мл). Смесь нагревали при 40°C в течение 3 часов. После завершения добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30-40% EtOAc/гексан) с получением 2-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[*d*]тиазола (500 мг, 90%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 300,9.

Стадия В: Хлорид аммония (446 мг, 8,33 ммоль) и Fe-порошок (930,6 мг, 1,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)бензо[*d*]тиазола (500 мг, 1,7 ммоль) в смеси метанол/вода (1:1; 6 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов при 80°C. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита Celite®, промывали DCM и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного остатка, который разбавляли водой и экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (410 мг, 90%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 271,3.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (97,25 мг, 0,48 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (120 мг, 0,444 ммоль) в IPA (4 мл), и реакцию смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Реакционный растворитель выпаривали при пониженном давлении, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (84 мг, 43%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 433,7.

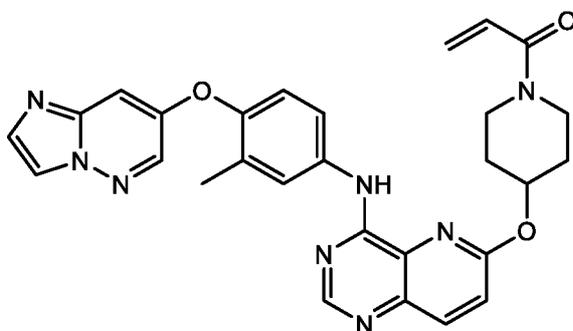
Стадия D: NaH (37 мг, 0,92 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (747,28 мг, 3,69 ммоль) в DMA (5 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,462 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 16 часов. После завершения реакции добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 54%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 598,9.

Стадия E: 4M HCl в диоксане (5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (150,0 мг, 0,24 ммоль) в DCM (3 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром с получением неочищенного *N*-(3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (140 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1-HCl = 498,9.

Стадия F: Акрилоилхлорид (20,33 мг, 0,225 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (120 мг, 0,24 ммоль) в DCM (2 мл)

и DIPEA (0,41 мл, 2,24 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенное вещество очищали препаративной ЖХВД (20-80% ACN:H₂O (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-(((4-((3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (15,17 мг, 12% за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.46 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8.00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.85 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7.80 (dd, J = 2.7, 8,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16,7 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,7 Гц, 1H), 5.86 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10,4 Гц, 1H), 4.04-3.81 (m, 2H), 3.70-3.40 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.81-1.61 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 553,20.

Пример 8



1-(4-(((4-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: K₂CO₃ (612,74 мг, 4,44 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-ола (400 мг, 2,96 ммоль) и 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (505,12 мг, 3,25 ммоль) в DMSO (4 мл), и смесь перемешивали в течение 4 часов при 80°C. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH/DCM) с получением 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (500 мг, 62%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 270,6.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-*b*]пиридазина (500 мг, 1,85 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%; 250 мг) и перемешивали в течение 2 часов в атмосфере H₂. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали смесью 10% MeOH-DCM. Фильтрат концентрировали с получением 4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метиланилина (400 мг, 90%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 241,2.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (182 мг, 0,91 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метиланилина (200 мг, 0,83 ммоль) в IPA (4 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растирали с пентаном и диэтиловым эфиром с получением 6-хлор-*N*-(4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (320 мг, 95%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^{+1} = 404,0$.

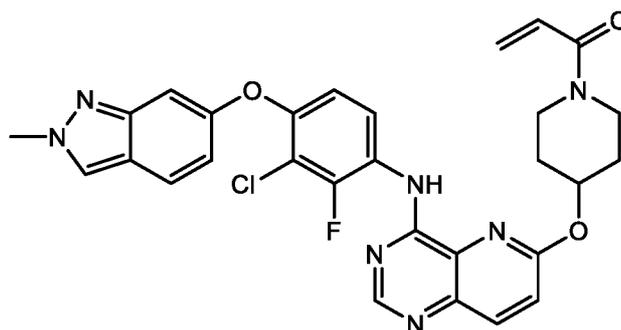
Стадия D: NaH (60% масс. в парафине; 60 мг, 1,55 моль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (311 мг, 1,55 ммоль) в DMA (3 мл), и смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Добавляли 6-хлор-*N*-(4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (250 мг, 0,62 моль), и смесь нагревали до 130°C в течение 1 часа в микроволновом реакторе. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH-DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 21%) в виде смолистого твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^{+1} = 569,2$.

Стадия E: Диоксан-HCl (4M; 1 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (90 мг, 1,58 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакцию смесь концентрировали. Неочищенное вещество подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали смесью 10% MeOH-DCM. Объединенные органические слои сушили, фильтровали, концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле с амином (0-5% MeOH/DCM) с получением *N*-(4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (50 мг, 67%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^{+1} = 469,1$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (10 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(4-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,09 ммоль) в DCM (2 мл) и DIPEA (0,04 мл, 0,24 ммоль) в 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили льдом и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (5-95% ACN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) с получением 1-(4-((4-((4-

(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (7 мг, 13%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.49 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J = 10,4, 16,7$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J = 2,4, 16,7$ Гц, 1H), 5.96-5.82 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 2,5, 10,5$ Гц, 1H), 4.05-3.78 (m, 2H), 3.64-3.45 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.79-1.62 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+1 = 523,1$.

Пример 9



1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 2-Хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол (652,03 мг, 3,38 ммоль) и K_2CO_3 (699,32 мг, 5,07 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2H-индазол-6-ола (500 мг, 3,38 ммоль) в DMSO (4,0 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH/DCM) с получением 6-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (750 мг, смесь двух изомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 322,2$.

Стадия В: Zn порошок (3,26 г, 49,84 ммоль) и NH_4Cl (2,67 г, 49,84 ммоль) добавляли в раствор 6-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2H-индазола (вместе с другим изомером; 1,6 г, 5,0 ммоль) в THF (15 мл) и H_2O (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через воронку с фильтром из спеченного стекла и промывали EtOAc. Слои фильтрата разделяли, и органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали СФХ (С Amylose A (250 x 30 мм) 5 мкм, 120 бар, 35°C , 50% CO_2 + 50% (0,3% изопропиламина в MeOH) с получением 3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)анилина (350 мг, 24%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 292,1$. Структура целевого

изомера была подтверждена методом НМВС.

Стадия С: *трет*-Бутоксид калия (153 мг, 1,3 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (200 мг, 0,68 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (150 мг, 0,75 ммоль) в DMSO (3 мл) и перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH-DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (280 мг, 45%-ный выход) в виде полутвердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 455,0$.

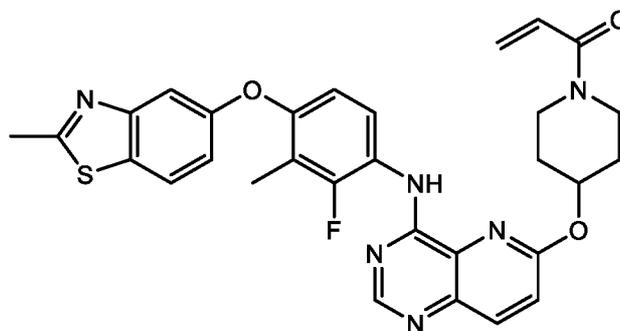
Стадия D: NaN (60 масс.% в парафине; 22 мг, 0,54 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,22 ммоль) в DMA (1,5 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 30 минут. Затем 6-хлор-*N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (132 мг, 0,65 ммоль) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали холодной ледяной водой и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-1% MeOH-DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 80%-ный выход) в виде полутвердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 620,2$.

Стадия E: 4 н. HCl в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,07 ммоль) в DCM (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали. Неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром с получением твердого соединения, которое выделяли вакуумной фильтрацией и затем сушили в вакууме с получением *N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлоридной соли (45 мг, неочищенной) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 520,0$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (11 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида

(70 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1 мл) и DIPEA (0,3 мл, 1,3 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали 10% MeOH-DCM. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:H₂O (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12 мг, 15%-ный выход за 2 стадия) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.54 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 21,6 Гц, 2H), 7.39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 6.93-6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.6, 16,7 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.7, 10,8 Гц, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.07-3.86 (m, 2H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.19-2.01 (m, 2H), 1.81-1.60 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 574,2.

Пример 10



1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: K₂CO₃ (5 г, 36,36 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол (2,3 г, 13,33 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ола (2,0 г, 12,21 ммоль) в DMSO (10 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, затем промывали холодной водой, затем холодным рассолом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc-гексан) с получением смеси двух изомеров, которая включала в себя 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метилбензо[*d*]тиазол (3,3 г, смесь двух изомеров) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) *M*⁺1 = 319.

Стадия В: NH₄Cl (5,89 г, 110,06 ммоль) и Zn пыль (7,2 г, 110,06 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор двух изомеров 5-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метилбензо[*d*]тиазола (3,5 г, 11,01 ммоль) в смеси THF:H₂O (5:1, 36 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь затем фильтровали

через слой целита Celite® и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу концентрировали с получением смеси изомеров (3 г) в виде твердого вещества. Два изомера разделяли препаративной СФХ (50% CO₂ + 50% MeOH, 25 г/мин) с получением целевого продукта, 2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (520 мг, выход 15%, за 2 стадии), в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 289,0. Структура целевого изомера была подтверждена методом НМВС.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (114 мг, 0,6 ммоль) добавляли в раствор 2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (150 мг, 0,52 ммоль) в IPA (3,0 мл). Смесь нагревали до 90°C, при этом ее перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем выпаривали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30-50% EtOAc/гексан) с получением 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (190 мг, 82%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 452,0.

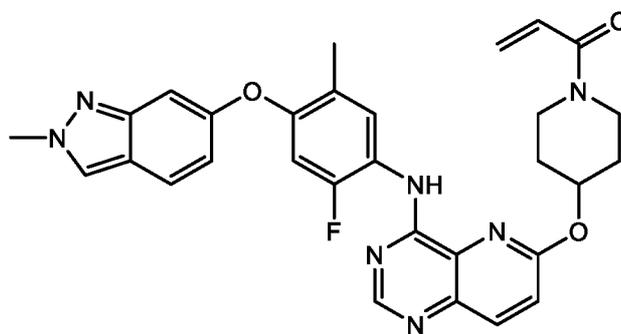
Стадия D: *трет*-БуОК (75 мг, 0,67 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (155 мг, 0,78 ммоль) в THF (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль), и смесь нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Реакционную смесь экстрагировали смесью 5% MeOH-DCM, и объединенные экстракты промывали рассолом. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 617,2.

Стадия-E: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,33 ммоль) в DCM (3,0 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали. Остаток переносили в смесь 5% MeOH-DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-15% MeOH-DCM) с получением *N*-(2-

фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (60 мг, 40%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 517,0$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (18 мг, 0,20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (105 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2 мл) и DIPEA (0,1 мл, 0,4 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь затем гасили льдом, и смесь концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД (20-95% ACN:H₂O (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (37 мг, 32%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.39 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.92-7.80 (m, 1H), 7.44-7.34 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 2.4, 8,7 Гц, 1H), 6.95-6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16,7 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.3, 10,6 Гц, 2H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.80-1.61 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+1 = 571,5$.

Пример 11



1-(4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия A: K₂CO₃ (431 мг, 3,12 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 1,5-дифтор-2-метил-4-нитробензола (180,0 мг, 1,04 ммоль) и 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (154,03 мг, 1,04 ммоль) в DMSO (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом. Органическую фазу затем концентрировали с получением неочищенного продукта, который объединяли с другой партией неочищенного вещества (450 мг объединенного неочищенного вещества). Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (50-55% EtOAc/гексан) с получением 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (347 мг) в виде твердого вещества. Выделенное

соединение содержало два возможных изомера. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 302,2$.

Стадия В: Zn пыль (577,44 мг, 8,83 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(5-фтор-2-метил-4-нитрофеноксид)-2-метил-2*H*-индазола (вместе с другим изомером; 266,0 мг, 0,883 ммоль) в THF (3 мл) и воде (0,6 мл), затем добавляли NH₄Cl (472,37 мг, 8,829 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт смешивали с другой партией неочищенного вещества (дополнительные 50 мг неочищенного вещества), и объединенную партию очищали препаративной ЖХВД СФХ (Chiralpak IG (250x21 мм) 5 мкм 55% CO₂ + 45% (0,3% изопропиламина в метаноле), 25 г/мин), АВРР: 110 бар, температура: 35°C) с получением 2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина, целевого изомера (210 мг, 69%-ный выход) в виде полутвердого вещества. Структура этого соединения была подтверждена методом НМВС. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 272,4$.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (119,44 мг, 0,597 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (162 мг, 0,597 ммоль) в IPA (3 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (258 мг, 99%-ный выход) в виде полутвердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 435,2$.

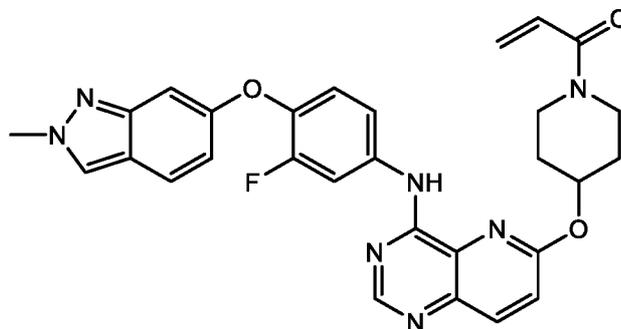
Стадия D: NaH (60%-ный в минеральном масле, 24 мг, 0,575 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (115,71 мг, 0,575 ммоль) в DMA (1 мл) при 0°C в инертной атмосфере и затем перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре. 6-Хлор-*N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,23 ммоль) добавляли в раствор, и смесь нагревали до 140°C, при этом ее перемешивали в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Смесь промывали водой, затем рассолом и затем сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-3% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-{{4-{{2-фтор-5-метил-4-[(2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси]фенил}амино}пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил}окси}пиперидин-1-карбоксилата (110 мг, 80%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 600,2$.

Стадия E: HCl (4M) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (110,0 мг, 0,184 ммоль) в DCM (3 мл) и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки с получением *N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (91 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 500,4$.

Стадия F: DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (80,0 мг, 0,16 ммоль) и акриловой кислоты (12,69 мг, 0,176 ммоль) в DMF (1 мл), затем добавляли ТЗР (50% в EtOAc; 0,06 мл, 0,192 ммоль) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь переносили в EtOAc и промывали водой, затем рассолом и сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт смешивали с другой партией вещества (дополнительные 90 мг были добавлены), и объединенное вещество очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением 1-(4-(((4-((2-фтор-5-метил-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (25 мг, 11%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.42 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.12 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.84 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.92-6.80 (m, 3H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,6 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.8, 10,7 Гц, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.46-3.34 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.02 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 554,2$.

Пример 12



1-(4-(((4-((3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1,2-Дифтор-4-нитробензол (430 мг, 2,7 ммоль) и K₂CO₃ (746 мг, 5,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2*H*-индазол-6-ола (400 мг, 2,7

ммоль) в DMSO (15 мл), и реакционную смесь нагревали до 40°C, при этом ее перемешивали в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (3X). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 50% EtOAc-гексан) с получением 6-(2-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (550 мг, 70%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 288,0.

Стадия В: Хлорид аммония (205 мг, 3,82 ммоль) и Fe-порошок (1,07 г, 0,35 ммоль) добавляли в раствор 6-(2-фтор-4-нитрофенокси)-2-метил-2*H*-индазола (550 мг, 1,9 ммоль) в смеси метанол/вода (1:1) при комнатной температуре, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов при 80°C. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через Celite® и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (450 мг, 90%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 258,1.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (103 мг, 0,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)анилина (120 мг, 0,46 ммоль) в IPA (4 мл), и реакционную смесь нагревали до 80°C, при этом ее перемешивали в течение 1 часа. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Растворитель выпаривали, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (100-200) (элюент: 1% MeOH-дихлорметан) с получением 6-хлор-*N*-(3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (180 мг, 90%) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 421,0.

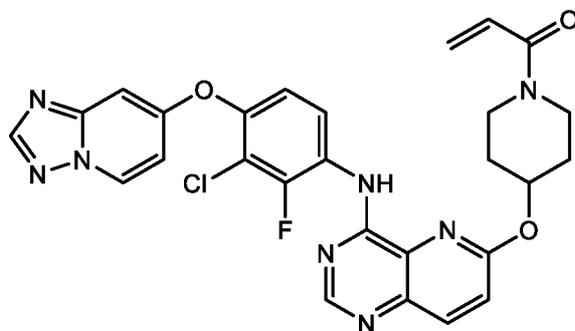
Стадия D: *трет*-БуОК (240 мг, 2,14 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (478 мг, 2,37 ммоль) в DMSO (2 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли 6-хлор-*N*-(3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,23 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: 70% EtOAc-

гексан) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 50%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 586,1$.

Стадия Е: (4*M*) HCl в диоксане (4 мл) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением *N*-(3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин HCl -соли (72 мг) в виде неочищенного твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1-\text{HCl} = 485,9$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (12,5 мг, 0,13 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин HCl -соли (72,0 мг, 0,138 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и DIPEA (0,25 мл, 1,38 ммоль) при 0°C, при этом ее перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-95% ACN :вода (20 мМ бикарбоната аммония со скоростью потока 16 мл/мин) с получением 1-(4-((4-((3-фтор-4-((2-метил-2*H*-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (18 мг, 24%, за 2 стадии) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.59 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.76 (dd, $J = 8.7, 22,6$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.32 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 6.93-6.80 (m, 3H), 6.12 (d, $J = 14,7$ Гц, 1H), 5.95-5.82 (m, 1H), 5.69 (d, $J = 9,6$ Гц, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.04-3.79 (m, 2H), 3.66-3.40 (m, 2H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.79-1.61 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+1 = 540,12$.

Пример 13



1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-

фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 2-Хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол (112 мг, 0,58 ммоль) и K_2CO_3 (241 мг,

1,75 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ола гидрохлорида (100 мг, 0,58 ммоль) в THF (1,4 мл) и DMSO (0,7 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь изомеров очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-60% EtOAc/гексан), и два изомера 7-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофеноксид)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина разделяли (45 мг и 35 мг соответственно) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 309; *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 308,8.

Стадия В: NH₄Cl (347,4 мг, 6,49 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 7-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофеноксид)-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридина (200 мг, 0,65 ммоль) в смеси THF:H₂O (5:1; 3,6 мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли Zn пыль (424,68 мг, 6,49 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. После завершения смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали, и остаток обрабатывали водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и затем растирали с диэтиловым эфиром с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина (154 мг, 85%-ный выход) в виде твердого вещества. Структура была подтверждена методом НМВС. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 279,1.

Стадия С: Перемешиваемый раствор 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина (150 мг, 0,54 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (161,06 мг, 0,81 ммоль) в IPA (5 мл) нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5-10% MeOH/DCM) с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (200 мг, 83%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 442,0.

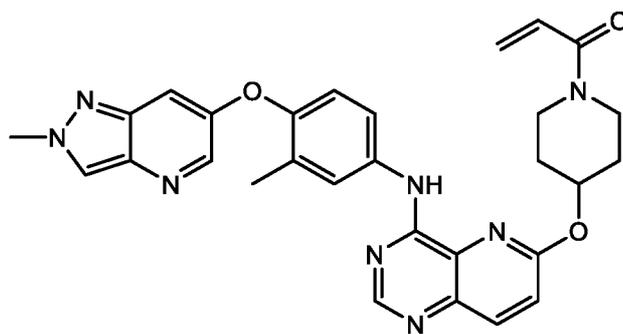
Стадия D: NaH (60%-ный в минеральном масле; 30 мг, 0,79 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (319,05 мг, 1,58 ммоль) в DMA (1 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Затем добавляли *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (70 мг, 0,16 ммоль), и смесь нагревали до 60°C, при этом ее перемешивали в течение 16 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и затем добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и

концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 52%-ный выход) в виде клейкой массы. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 607,4$.

Стадия E: 4 н. HCl в диоксане (0,5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) в DCM (0,5 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (40 мг, неочищенного) в виде твердого вещества, которое использовали на следующей стадии. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 507,0$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (6,63 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,2 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (40 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,8 мл) и DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Затем смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-80% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (7 мг, 15%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.55 (s, 1H), 9.01 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.09 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.12 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16,7 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 2.4, 16,6 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 2.4, 10,3 Гц, 2H), 4.10-3.81 (m, 2H), 3.65-3.36 (m, 2H), 2.25-2.03 (m, 2H), 1.82-1.62 (m, 2H); m/z (ЭРИ) $M^+1 = 561,08$.

Пример 14



1-(4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: Триметилоксония тетрафторборат (1,45 г, 9,84 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-бром-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (1,5 г, 7,57 ммоль) в EtOAc (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере N. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc/гексан) с получением 6-бром-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (600 мг, 37%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 212,2.

Стадия В: Гидроксид калия добавляли в перемешиваемый раствор 6-бром-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридина (450 мг, 2,12 ммоль) в смеси 1,4-диоксан:вода (2:1; 9 мл), и реакцию смесь дегазировали в течение 15 минут, барботируя аргон. Затем в реакцию смесь добавляли *трет-BuXPhos* и Pd₂(dba)₃, и продувку Ar продолжали в течение еще 10 минут. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растирали с *n*-пентаном и диэтиловым эфиром для удаления окрашенных примесей и неполярного пятна с получением неочищенного 2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ола (350 мг, 71%-ный выход) в виде твердого вещества, которое использовали напрямую на следующей стадии. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 150,0.

Стадия С: 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (312 мг, 2,01 ммоль) и K₂CO₃ (556 мг, 4,02 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-6-ола (300 мг, 2,01 ммоль) в DMSO (5 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (20-50% EtOAc-гексан) с получением 2-метил-6-(2-метил-

4-нитрофенокси)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (370 мг, 65%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 285,2$.

Стадия D: Zn пыль (644 мг, 9,85 ммоль) и NH_4Cl (527 мг, 9,85 ммоль) добавляли в раствор при 0°C 2-метил-6-(2-метил-4-нитрофенокси)-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (280 мг, 0,98 ммоль) в THF- H_2O (5:1; 12 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Воду добавляли к остатку, и смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH/DCM) с получением 3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*] пиридин-6-ил)окси)анилина (240 мг, 95%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 254,6$.

Стадия E: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (77 мг, 0,386 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилина (90 мг, 0,354 ммоль) в IPA (5 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растирали с *n*-пентаном и диэтиловым эфиром с получением целевого соединения, 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (90 мг, 60%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 418,12$.

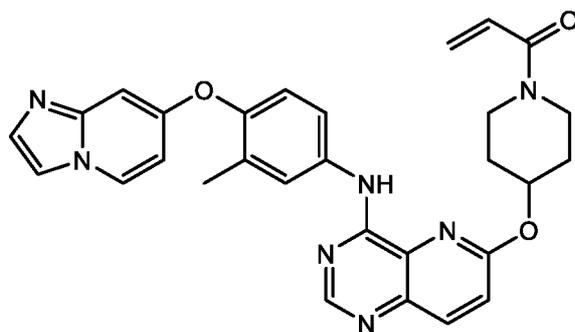
Стадия F: *трет*-BuOK (1,135 г, 10,12 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (2,263 г, 11,24 ммоль) в DMSO (10 мл), и смесь перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (470 мг, 1,12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-5% MeOH-DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, выход 53%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 583,1$.

Стадия G: (4*M*) HCl в диоксане (5 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (350

мг, 0,60 ммоль) в DCM (5 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением *N*-(3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (350 мг, неочищенного) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+ - HCl = 482,9$.

Стадия Н: Акрилоилхлорид (34,87 мг, 0,385 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *N*-(3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина гидрохлорида (200 мг, 0,385 ммоль) в DCM (3 мл) и DIPEA (0,71 мл, 3,85 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. После завершения реакцию смесь гасили льдом и затем концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2*H*-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (28 мг, 14%-ный выход за 2 стадии) в виде клейкого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.47 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 6.86 (dd, J = 10.4, 16,6 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,6 Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.69 (dd, J = 2.5, 10,5 Гц, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.05-3.82 (m, 2H), 3.66-3.42 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17-1.99 (m, 2H), 1.81-1.57 (m, 2H); *m/z* (ЭРИ) $M^+ = 537,2$.

Пример 15



1-(4-((4-((4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1-Фтор-2-метил-4-нитробензол (347 мг, 2.23 ммоль) и K₂CO₃ (618 мг, 4,47 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-ола (300 мг, 2,23 ммоль) в DMSO (10 мл), и реакцию смесь нагревали при 40°C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом (3X). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (100-200) (элюент: 50% EtOAc-гексан) с получением 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-*a*]пиридина (400 мг, 66%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 269,7$

Стадия В: Хлорид аммония (378 мг, 7,06 ммоль) и Fe-порошок (789 мг, 14,12 ммоль) добавляли в раствор 7-(2-метил-4-нитрофенокси)имидазо[1,2-*a*]пиридина (380 мг, 1,4 ммоль) в смеси метанол/вода (1:1) при комнатной температуре, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали через Celite® и промывали дихлорметаном, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток обрабатывали водой, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением 4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина (300 мг, 88%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 239,8$

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (110 мг, 0,55 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метиланилина (120 мг, 0,50 ммоль) в IPA (4 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Смесь затем концентрировали, и неочищенное вещество очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (100-200) (элюент: 1% MeOH-дихлорметан) с получением 6-хлор-*N*-(4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (130 мг, 64%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 403$.

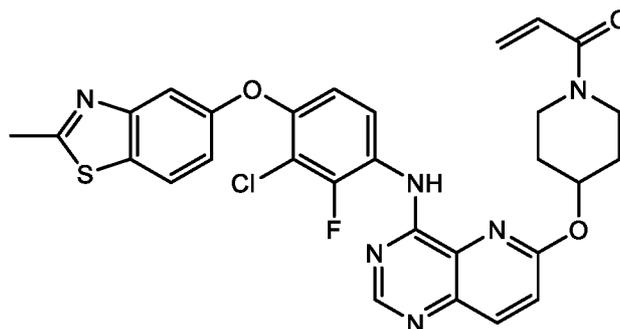
Стадия D: *трет*-БуОК (201 мг, 1,79 ммоль) добавляли в раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (402 мг, 1,99 ммоль) в DMSO (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 6-хлор-*N*-(4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (80 мг, 0,2 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C при этом ее перемешивали в течение 1,5 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (100-200) (элюент: 70% EtOAc-гексан) с получением *трет*-бутил-4-(((4-((4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 50%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 568,6$.

Стадия E: (4M) HCl в диоксане (4 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при

0°C *трет*-бутил-4-((4-((4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (70,0 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали и растирали с диэтиловым эфиром с получением *N*-(4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин HCl-соли (55 мг) в виде неочищенного твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1-HCl = 468,4$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (11 мг, 0,12 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *N*-(4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин HCl-соли (60 мг, 0,12 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и DIPEA (0,22 мл, 1,2 ммоль), при этом ее перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-100% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония со скоростью потока of 16 мл/мин) с получением 1-(4-((4-((4-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (10,27 мг, 16%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $(CD_3)_2SO$) δ 9.48 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.92-6.77 (m, 2H), 6.53 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J = 2,6, 16,8$ Гц, 1H), 5.94-5.80 (m, 1H), 5.69 (dd, $J = 2,6, 10,4$ Гц, 1H), 4.07-3.81 (m, 2H), 3.68-3.41 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.80-1.60 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 522,38$.

Пример 16



1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: K_2CO_3 (2,50 г, 18,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ола (1,0 г, 6,06 ммоль) в DMSO (5,0 мл) и перемешивали в течение 5 минут. 2-Хлор-1,3-дифтор-4-нитробензол (1,28 г, 6,7 ммоль) добавляли в раствор и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали

холодной водой, затем рассолом, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10-20% EtOAc-гексан) с получением 5-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метилбензо[*d*]тиазола (1,6 г, смесь изомеров) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 338,6$.

Стадия В: Zn порошок (3,3 г, 50,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C 5-(2-хлор-3-фтор-4-нитрофенокси)-2-метилбензо[*d*]тиазола (1,7 г, 5,02 ммоль) в THF (16 мл). NH_4Cl (2,7 г, 50,2 ммоль) в воде (4 мл) добавляли в раствор при 0°C и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита Celitee® и промывали EtOAc. Фильтрат разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (1,5 г). Неочищенную смесь двух изомеров разделяли препаративной СФХ (70% CO_2 + 30% (0,5% изопропиламина в EtOH), 25 г/мин) с получением 3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (250 мг, 14%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 308,9$.

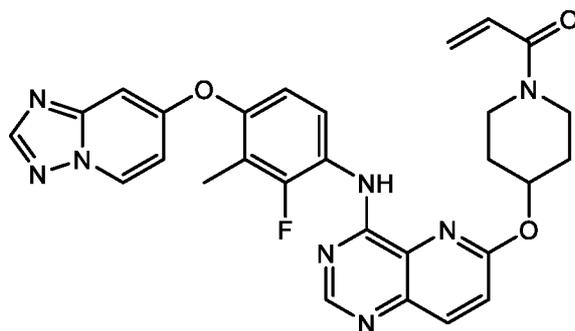
Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (116 мг, 0,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)анилина (150 мг, 0,58 ммоль) в IPA (3 мл) и перемешивали при 90°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-5% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (205 мг, 87%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 472,0$.

Стадия D: *трет*-БуОК (53 мг, 0,49 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (107 мг, 0,53 ммоль) в THF (2,0 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. 6-Хлор-*N*-(3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль) добавляли в раствор и нагревали при 100°C в течение 16. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя силикагель с иммобилизованным амином, (0-15% DCM-гексан) с получением *трет*-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (25 мг, 35%-ный выход) в виде клейкого твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 637,2$.

Стадия Е: HCl (4M) в диоксане (1,0 мл) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *трет*-бутил-4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,1 ммоль) в DCM (1,0 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха, затем промывали пентаном с получением *N*-(3-хлор-4-((3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)аллил)окси)-2-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (60 мг, неочищенного) в виде клейкого твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 537,2$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (14 мг, 0,15 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор при 0°C *N*-(3-хлор-4-((3-(2,4-диметилтиазол-5-ил)аллил)окси)-2-фторфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин гидрохлорида (85 мг, 0,15 ммоль) в DCM (2,0 мл) и DIPEA (0,05 мл, 0,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 0°C. Реакционную смесь гасили льдом и концентрировали досуха с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой ((30%-95% ACN:Вода), 20 mM NH₄HCO₃) с получением 1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метилбензо[*d*]тиазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (19 мг, 21%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, (CD₃)₂SO) δ 9.55 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8.12 (dd, J = 8.9, 17,2 Гц, 2H), 7.87 (q, J = 9,2 Гц, 1H), 7.53 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 2.6, 8,7 Гц, 1H), 7.07 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.87 (dd, J = 10.5, 16,7 Гц, 1H), 6.12 (dd, J = 2.5, 16,7 Гц, 1H), 5.79-5.63 (m, 2H), 4.06-3.83 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.11 (s, 2H), 1.70 (s, 2H); *m/z* (ЭРИ) $M^+1 = 591,04$.

Пример 17



1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В перемешиваемый раствор [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ола (1,0 г, 7,4 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляли K₂CO₃ (3,0 г, 2,22 ммоль) и 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол (1,4 г, 8,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при

90°C. После завершения реакцию смесь разбавляли EtOAc, промывали холодной водой, рассолом. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (0-30% EtOAc-гексан) с получением 7-(3-фтор-2-метил-6-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (900 мг, 44%-ный выход) и 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (220 мг, 10%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 289,3.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 7-(3-фтор-2-метил-4-нитрофенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (200 мг, 0,69 ммоль) в смеси THF:H₂O (5,0 мл) добавляли Zn (456 мг, 6,9 ммоль), NH₄Cl (371 мг, 6,94 ммоль) в условиях ледяного холода и перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь фильтровали через Celite® с использованием EtOAc, фильтрат промывали рассолом. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и выпаривали досуха с получением 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина (170 мг, неочищенного) в виде клейкого твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 259,3. Примечание: структура была подтверждена методом НМВС.

Стадия С: В перемешиваемый раствор 4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилина (200 мг, 0,77 ммоль) в IPA (3 мл) добавляли 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (154 мг, 0,775 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа при 80°C. После завершения реакцию смесь упаривали досуха и разбавляли смесью 5% MeOH-DCM, промывали водой и рассолом. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-2% MeOH-DCM) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (230 мг, 66%-ный выход за 2 стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 421,4.

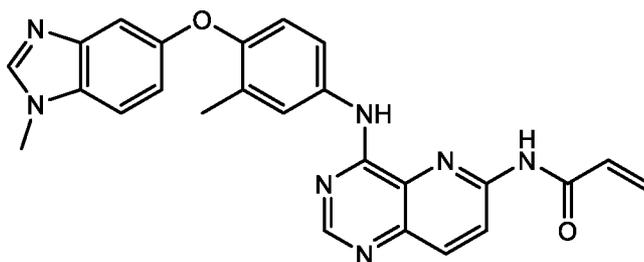
Стадия D: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (716 мг, 3,56 ммоль) в THF (6 мл) добавляли *Kt*-BuO (360 мг, 3,20 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут. После этого добавляли N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,36 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при 80°C. После завершения реакцию смесь разбавляли смесью 5% MeOH-DCM, промывали водой, рассолом. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, неочищенного) в виде

твёрдого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 587,2$.

Стадия Е: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,26 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли 4М HCl в диоксане (2,0 мл) в условиях ледяного холода и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. После завершения реакционную смесь концентрировали, разбавляли смесью 5% MeOH-DCM и промывали раствором NaHCO₃. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали колоночной хроматографией на силикагеле с иммобилизованным амином (0-5% MeOH-DCM) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (68 мг, 39%-ный выход за 2 стадии) в виде твёрдого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 486,8$.

Стадия F: В перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(пиперидин-4-илокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (60 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,24 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 5 минут. Акрилоилхлорид (11 мг, 0,12 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли в раствор и перемешивали в течение 1 часа при 0°C. После завершения реакционную смесь гасили щепоткой льда и выпаривали досуха с получением неочищенного вещества, которое очищали препаративной ЖХВД (30-70% ACN:H₂O (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (30 мг, 44%) в виде клейкого твёрдого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.04 (t, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.40 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.17 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.07 (dd, $J = 2,7, 7,5$ Гц, 1H), 6.96-6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, $J = 2,5, 16,7$ Гц, 1H), 5.73-5.64 (m, 2H), 4.10-3.85 (m, 2H), 3.63-3.33 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 541,3$.

Пример 18



N-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)акриламид

Стадия А: K_2CO_3 (1957 мг, 14 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 1-фтор-2-метил-4-нитробензола (700 мг, 4,73 ммоль) и 1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ола (733 мг, 4,73 ммоль) в смеси THF:DMSO (2:1, 9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой, затем рассолом и затем концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (30-55 EtOAc/гексан) с получением 1-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазола (1.24 г, 93%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 283,8$.

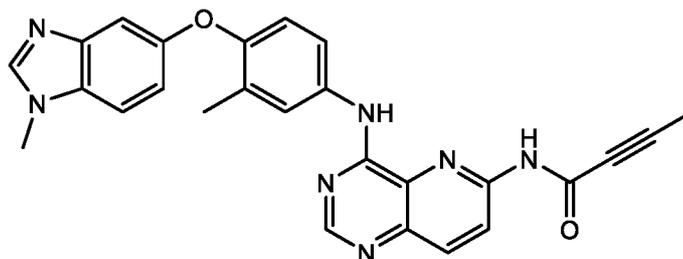
Стадия В: 10% Pd/C (300 мг) добавляли в раствор 1-метил-5-(2-метил-4-нитрофенокси)-1*H*-бензо[*d*]имидазола (600 мг, 2,12 ммоль) в MeOH (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь затем фильтровали через воронку с фильтром из спеченного стекла и промывали смесью 10% MeOH-DCM. Фильтрат концентрировали с получением 3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)анилина (500 мг, 93%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 254,1$.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (432 мг, 2,17 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)анилина (500 мг, 1,98 ммоль) в IPA (3 мл) и перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме, и остаток переносили в EtOAc и промывали водой, затем насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (750 мг, 91%-ный выход) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M^+1 = 416,8$.

Стадия D: KO^tBu (80,92 мг, 0,72 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,361 ммоль) и акриламида (61,29 мг, 0,721 ммоль) в 1,4-диоксане. Смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 минут. Добавляли Xantphos (42 мг, 0,072 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (33 мг, 0,036 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали DCM. Фильтрат выпаривали, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% MeOH/DCM), затем препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением *N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-

бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)акриламида (14 мг, 9%-ный выход) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 11.15 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6.89 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6.67 (dd, $J = 10,2, 17,0$ Гц, 1H), 6.41 (d, $J = 16,9$ Гц, 1H), 5.90 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). m/z (ЭРИ) $M^+1 = 452,0$.

Пример 19



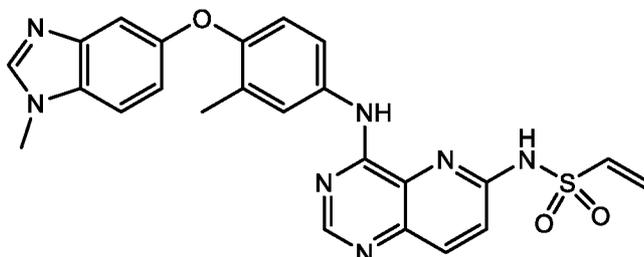
N-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)бут-2-инамид

Стадия А: К этил-бут-2-иноату (5 г, 44,64 ммоль) добавляли NH_4OH (17 мл) при 0°C , и смесь перемешивали в течение 6 часов, при этом она постепенно нагревалась до температуры окружающей среды. Полученное белое твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (3-5% MeOH-DCM) с получением бут-2-инамида (1,6 г, 43%-ный выход) в виде твердого вещества.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (200 мг, 0,48 ммоль) и бут-2-инамида (200 мг, 2,40 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли KO^tBu (108 мг, 0,96 ммоль), и смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 минут. Добавляли *t*-BuBrettPhos palladacycle Gen-3 (метансульфонато(2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(II)) (131 мг, 0,14 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 100°C , при этом ее перемешивали в течение 8 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита Celite и промывали DCM . Фильтрат упаривали, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1-2% MeOH-DCM) с выделением продукта (~50 мг), который дополнительно очищали препаративной ЖХВД (20-90% $\text{ACN:H}_2\text{O}$ (0,1% NH_4HCO_3) с получением *N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)бут-2-инамида (11 мг, 5%-ный выход) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 9.27 (s,

1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.24 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 2,3, 8,8$ Гц, 1H), 6.91 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 464,3$.

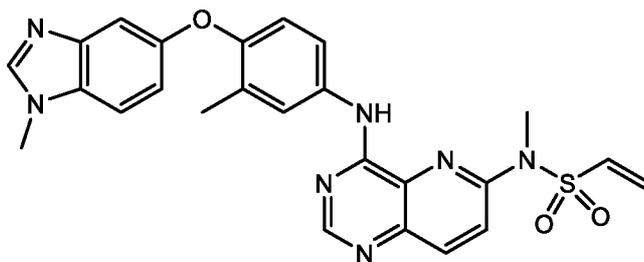
Пример 20



N-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)этенсульфонамид

В перемешиваемый раствор 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (200 мг, 0,481 ммоль) и этенсульфонамида (103 мг, 0,962 ммоль) в 1,4 диоксане добавляли КОтВу (107,89 мг, 0,962 ммоль), и смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 мин. Добавляли Хантфос (55,57 мг, 0,096 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (43,99 мг, 0,048 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали DCM. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-5% MeOH/DCM), затем препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с последующей лиофилизацией с получением *N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)этенсульфонамида (26 мг, 11%-ный выход) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.70-11.37 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.56 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.29 (dd, $J = 9,9, 16,3$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 2,4, 8,7$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6.45 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 6.23 (d, $J = 9,9$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 488,3$.

Пример 21

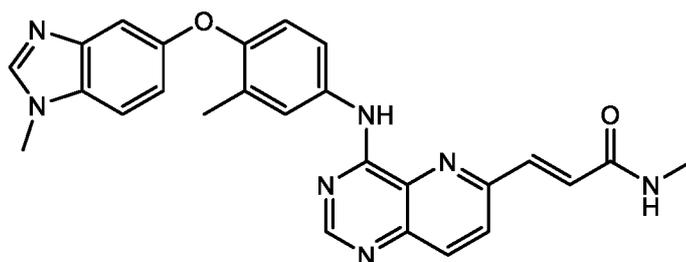


N-метил-*N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)этенсульфонамид

Стадия А: В перемешиваемый раствор 3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)анилина (500 мг, 1,98 ммоль) в IPA (3 мл) добавляли 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (432,6 мг, 2,17 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, и остаток переносили в EtOAc и промывали водой, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-4% MeOH/DCM) с получением 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (750 мг 91%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 416,8.

Стадия В: В перемешиваемый раствор 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,24 ммоль) и *N*-метилэтенсульфонамида (58,18 мг, 0,481 ммоль) в диоксане добавляли KO*t*-Bu (54 мг, 0,48 ммоль), и смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 мин. Добавляли Xantphos (27,78 мг, 0,048 ммоль) и Pd₂dba₃ (21,99 мг, 0,024 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Смесь затем концентрировали, и остаток растворяли в смеси 5% MeOH/DCM и промывали водой, затем рассолом, затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-4% MeOH/DCM), затем препаративной ЖХВД с обращенной фазой (LYMC Triart C18 (250 x 4,6 мм, 5 мкм)) 20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония), 16 мл/мин) с получением *N*-метил-*N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)этенсульфонамида (4 мг, 3%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 9,1 Гц, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8,5 Гц, 1H), 7.57 (d, *J* = 8,6 Гц, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6.90 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6.37-6.23 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 502,39.

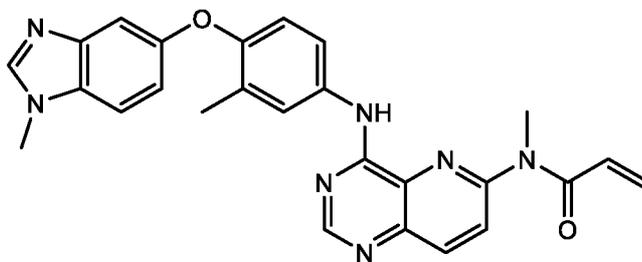
Пример 22



(E)-N-метил-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)акриламид

В перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (150 мг, 0,36 ммоль) и N-метилакриламида (61 мг, 0,48 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли KO^tBu (81 мг, 0,72 ммоль), и реакционную смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 минут. Добавляли Xantphos (42 мг, 0,07 ммоль) и Pd2(dba3) (33 мг, 0,04 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов в герметизированной пробирке. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали DCM. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-3% MeOH-DCM) с получением продукта, который дополнительно очищали препаративной ЖХВД (12-90% ACN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃)) с получением (E)-N-метил-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)акриламида (15 мг, 19%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9,0 Гц, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 11,1 Гц, 1H), 7.68 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 7.57 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 7.30 (d, *J* = 15,7 Гц, 1H), 7.11 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7.00 (dd, *J* = 2,3, 8,8 Гц, 1H), 6.90 (d, *J* = 8,8 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (d, *J* = 4,6 Гц, 3H), 2.27 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 466,43.

Пример 23

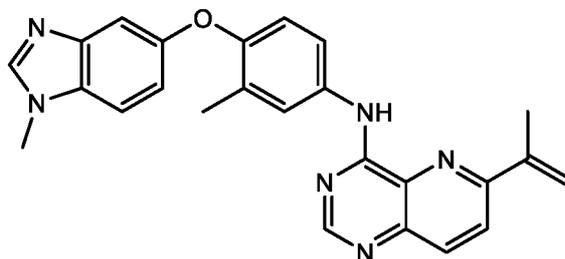


N-метил-N-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)акриламид

В перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-

5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (400 мг, 0,96 ммоль) и *N*-метилакриламида (163 мг, 1,92 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли КОтВu (215 мг, 1,92 ммоль), и смесь дегазировали, барботируя через нее аргон, в течение 5 минут. Добавляли Xantphos (111 мг, 0,19 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (88 мг, 0,09 ммоль), и смесь дегазировали аргоном в течение еще 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита Celite® и промывали DCM. Фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (2-3% MeOH-DCM) с получением продукта, который дополнительно очищали препаративной ЖХВД (7-65% ACN:H₂O (0,1% NH₄HCO₃) с получением *N*-метил-*N*-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)акриламида (22 мг, 5%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.72 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 2.4, 8,6 Гц, 1H), 6.88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 10.4, 16,7 Гц, 1H), 6.28 (dd, J = 2.2, 16,7 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 2.3, 10,3 Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H). *m/z* (ЭРИ) M⁺1 = 466,2.

Пример 24

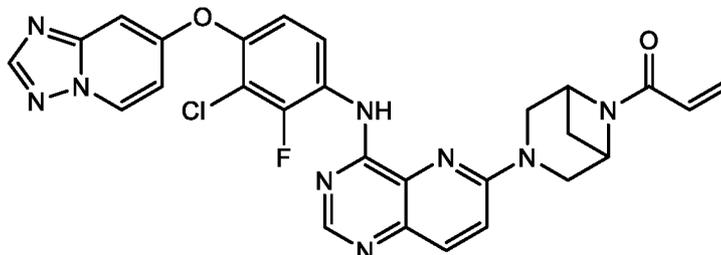


N-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин

6-Хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (,060 г, 0,14 ммоль), калия трифтор(проп-1-ен-2-ил)борат (0,021 г, 0,14 ммоль), карбонат калия (2М водный) (0,22 мл, 0,43 ммоль), палладий тетракис (0,017 г, 0,014 ммоль) и диоксан (1,4 мл, 0,14 ммоль) загружали в микроволновый стеклянный сосуд объемом 10 мл, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь продували аргоном, герметизировали и нагревали до 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и этилацетатом. Органический слой экстрагировали x3 этилацетатом, и органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (Redisep 12 г, от 0 до 10% MeOH/DCM с 2% NH₄OH) с получением *N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (45,0 мг, 74%-ный выход). ¹H ЯМР (400

МГц, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8.02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7.68 (dd, J = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 5.97 (t, J = 1,0 Гц, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.37 (dd, J = 1.5, 0,8 Гц, 3H), 2.36 (s, 3H); *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 423,2.

Пример 25



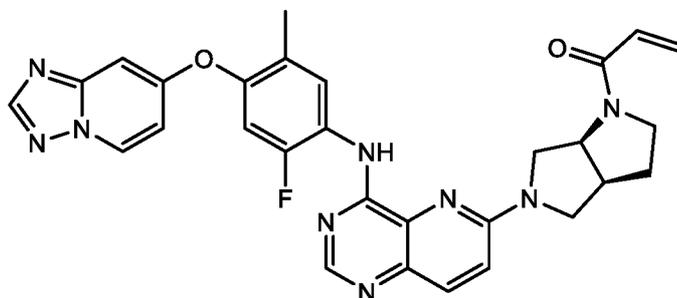
1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуд вместимостью 1 драхма (3,8879 г) загружали *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (67 мг, 0,34 ммоль), *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (0,050 г, 0,11 ммоль) и DMSO (1,1 мл). Сосуд закрывали и нагревали до 100°C в течение 2 часов, после чего смесь распределяли между EtOAc и K₂CO₃ (насыщ., водн.). Фазы разделяли, и органический экстракт промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, 12 г, 0-6% MeOH/DCM) получили *трет*-бутил-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (46 мг, 67%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 604,2.

Стадия В: В сосуд вместимостью 1 драхма загружали *трет*-бутил-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат (46 мг, 76 мкмоль) и DCM (0,50 мл). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,17 мл, 2,3 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут реакционную смесь разбавляли DCM и промывали K₂CO₃ (насыщ., водн., 2х) и рассолом. Органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (40 мг, количественный выход). Дополнительную очистку не осуществляли. *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 504,2.

Стадия С: В сосуд вместимостью 1 драхма загружали N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (40 мг, 79 мкмоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (34 мкл, 200 мкмоль) и DCM (0,80 мл). Содержимое колбы охлаждали до 0°C на бане лед/вода и добавляли акрилоилхлорид (5,2 мкл, 34 мкмоль) одной аликвотой. Сосуд закрывали, и смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего смесь распределяли между DCM и K₂CO₃ (насыщ., водн.). Фазы разделяли, и органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки колоночной хроматографией (диоксид кремния, 12 г, 0-8% MeOH/DCM) получили 1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он (29 мг, 65%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 9.02 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 2,1 Гц, 1H), 6.29 (dd, J = 16.9, 9,9 Гц, 1H), 5.73 (dd, J = 9.9, 2,1 Гц, 1H), 4.76 (dd, J = 11.8, 6,1 Гц, 2H), 4.37 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.79 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 2.92 (dt, J = 8.7, 6,4 Гц, 1H), 1.77 (d, J = 8,8 Гц, 1H); *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 558,2.

Пример 26



1-((3a*S*,6a*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метиланилин (120 мг, 0,46 ммоль) и 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (139,4 мг, 0,69 ммоль) суспендировали в IPA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрировали досуха, и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (75% EtOAc-гексан) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 61%-ный выход за две стадии) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 421,8.

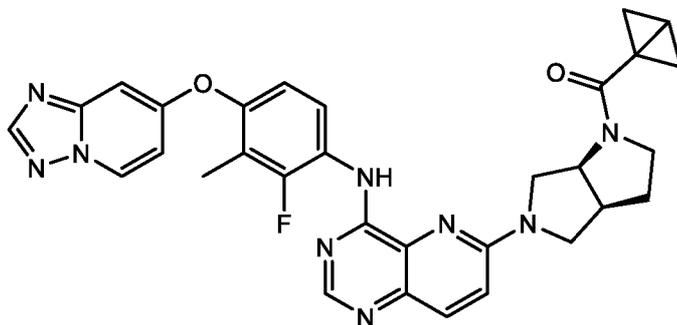
Стадия В: В перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,11 ммоль) и *трет*-бутил-(3аS,6аS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (37,7 мг, 0,17 ммоль) в DMSO (1 мл) добавляли DIPEA (0,04 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H₂O и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0,5% MeOH-DCM) с получением *трет*-бутил-(3аS,6аS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (55 мг, 78%-ный выход) в виде твердого вещества. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 598,4.

Стадия С: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(3аS,6аS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (50 мг, 0,08 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,3 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь затем концентрировали на роторном испарителе, и остаток разбавляли смесью 5% MeOH-DCM и промывали H₂O, затем насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((3аS,6аS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (40 мг, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 498,2.

Стадия D: В перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((3аS,6аS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (40 мг, 0,07 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (0,13 мл, 0,79 ммоль), затем добавляли акрилоилхлорид (7,1 мг, 0,07 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C и перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили льдом и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (30-55% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением 1-((3аS,6аS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она (25,1 мг, 55%-ный выход) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8.45 (d, *J* = 10,4 Гц, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 9,2 Гц, 1H), 7.24 (t, *J* = 11,2 Гц, 2H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.60 (d, *J* = 12,4 Гц, 1H), 6.18 (d, *J* = 16,8 Гц, 1H), 5.68 (d, *J* = 10,4 Гц, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.01 (s, 1H),

3.87 (t, $J = 10.4, 10.8$ Гц, 1H), 3.78-3.56 (m, 4H), 3.21 (d, $J = 6.6$ Гц, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 552,2$.

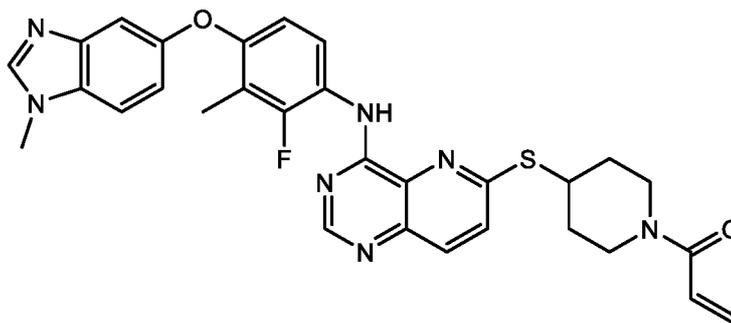
Пример 27



((3a*S*,6a*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)(бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанон

В перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((3a*S*,6a*S*)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1H)-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,10 ммоль) и бицикло[1.1.0]бутан-1-карбоксилата калия (23 мг, 0,20 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,10 мл, 0,50 ммоль), затем добавляли ТЗР (50%-ный раствор в EtOAc, 127 мг, 0,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой (20-95% ACN:вода (20 mM бикарбоната аммония)) с получением ((3a*S*,6a*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-ил)(бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона (15 мг, 26%-ный выход) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8.53-8.43 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.11 (dd, $J = 1.7, 8,9$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 2.6, 7,4$ Гц, 1H), 6.96 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.01-3.81 (m, 3H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.59 (dd, $J = 5.2, 11,4$ Гц, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 7H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.08 (dd, $J = 2.3, 14,6$ Гц, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 578,4$.

Пример 28



1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

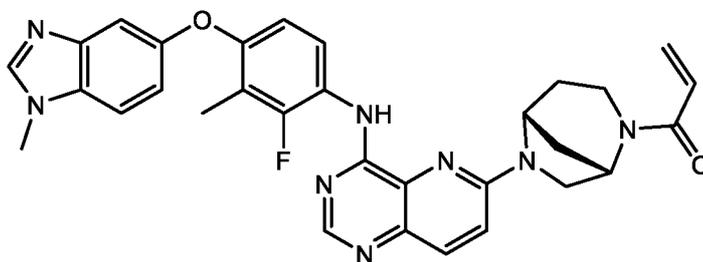
Стадия А: В раствор 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (40 мг, 92 мкмоль) и *трет*-бутил-4-меркаптопиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,14 ммоль) в сухом DMF (0,46 мл) добавляли Cs₂CO₃ (60 мг, 0,18 ммоль). Смесь затем нагревали до 80°C, при этом ее перемешивали в течение 1,5 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и гасили добавлением воды (5 мл) и насыщенного водного раствора NH₄Cl (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 минут, и твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией. Твердое вещество затем растворяли в EtOAc, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт как есть переносили на следующую стадию. m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 616,2.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-карбоксилат (57 мг, 93 мкмоль), добавляли CH₂Cl₂ (0,62 мл), и раствор обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,14 мл, 1,9 ммоль). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали CHCl₃ (3x). Объединенные экстракты затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт напрямую использовали на следующей стадии. m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 516,2.

Стадия С: В сосуд добавляли N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-илтио)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (47 мг, 91 мкмоль), CH₂Cl₂ (0,91 мл) и основание Хюнига (32 мкл, 0,18 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в бане лед/вода и затем добавляли акрилоилхлорид (7,4 мкл, 91 мкмоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали CHCl₃ (3x), и объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт

затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 5% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (37 мг, 68%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.65 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 7.95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0,6 Гц, 1H), 7.32 (dd, J = 2.3, 0,6 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.79 (dd, J = 9.1, 1,7 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.72 (dd, J = 10.6, 1,9 Гц, 1H), 4.47 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 4.29 (tt, J = 10.0, 4,0 Гц, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.50 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3.32 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 2.40-2.31 (m, 2H), 2.30 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.85 (q, J = 10,0 Гц, 2H). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 570,1.

Пример 29



1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

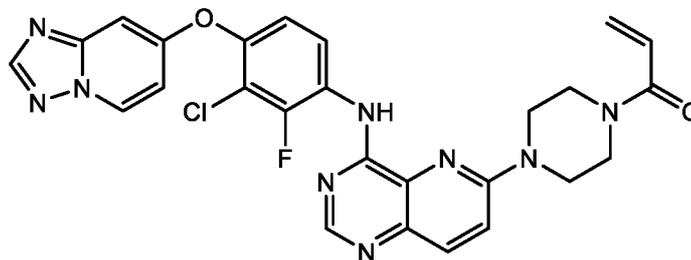
Стадия А: В сосуд добавляли 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (28 мг, 64 мкмоль) и *трет*-бутил-(1*S*,5*R*)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (27 мг, 0,13 ммоль), затем добавляли DMSO (0,43 мл). Смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 3 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией. Твердое вещество затем растворяли в CH₂Cl₂, и фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (1-8% MeOH/CHCl₃) с получением *трет*-бутил-(1*S*,5*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (34 мг, 86%) в виде твердого вещества. m/z (ХИАД-положит.) M⁺1 = 611,2.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(1*S*,5*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (34 мг, 56 мкмоль) добавляли CH₂Cl₂ (0,56 мл), и раствор обрабатывали TFA (86 мкл, 1,1 ммоль). Смесь затем перемешивали при

температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и полученную смесь экстрагировали CHCl_3 (3x). Объединенные экстракты затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (27 мг, 95%) использовали напрямую на следующей стадии. m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 511,2$.

Стадия С: В сосуд добавляли 6-((1*S*,5*R*)-2,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (27 мг, 53 мкмоль), CH_2Cl_2 (1,1 мл) и *i*- Pr_2EtN (18 мкл, 0,11 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в бане лед/вода и затем добавляли акрилоилхлорид (4,8 мг, 53 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и смесь экстрагировали CHCl_3 (3x). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-дизабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (19 мг, 64%) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.61-8.51 (m, 2H), 7.95 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 7.01 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 6.77 (dd, $J = 9,1, 1,7$ Гц, 1H), 6.71-6.49 (m, 1H), 6.38-6.27 (m, 1H), 5.75 (dd, $J = 17,5, 10,6$ Гц, 1H), 4.95-4.41 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81-3.51 (m, 1H), 3.37-2.80 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.02-1.80 (m, 2H). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 565,2$.

Пример 30



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин (72,5 мг, 362 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилина (0,101 г, 362 мкмоль) в 2-пропанол (4 мл) при 80°C в герметизированной пробирке. Через 1 час реакционную смесь концентрировали с получением *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-

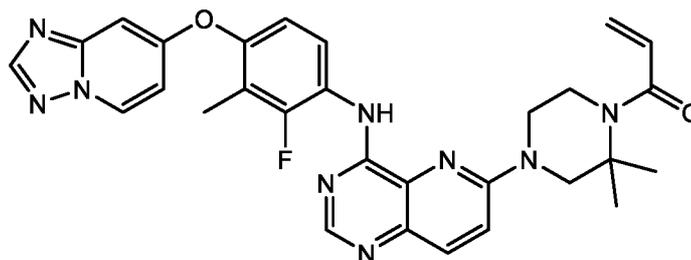
d]пиримидин-4-амина (160 мг, 99,8%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 442,0$.

Стадия В: Основание Хюнига (0,07 г, 0,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (0,06 г, 0,3 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,05 г, 0,1 ммоль) в DMSO (1 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Через 4 часа 30 минут реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и реакционную смесь концентрировали. Это неочищенное вещество очищали хроматографией с нормальной фазой, используя градиент от 0 до 30% 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,046 г, 70%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 592,1$.

Стадия С: 2,2,2-Трифторуксусную кислоту (0,18 г, 1,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,046 г, 78 мкмоль) в DCM (2 мл) при температуре окружающей среды. Через 2 часа реакционную смесь концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,038 г, 99%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 492,1$.

Стадия D: Акрилоилхлорид (4,6 мкл, 57 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор основания Хюнига (0,18 г, 1,4 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,035 г, 71 мкмоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) при 0°C. Через 15 минут реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией с нормальной фазой (40 г, SiO₂), используя градиент от 0 до 50% 20% MeOH в DCM в DCM. Продукт, содержащий фракции, объединяли и концентрировали с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (0,011 г, 28%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.10 (m, 1H), 9.00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.1, 1,1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.04 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.33 (d, J=9,4 Гц, 2H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.86 (m, 8H); m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 546,1$.

Пример 31

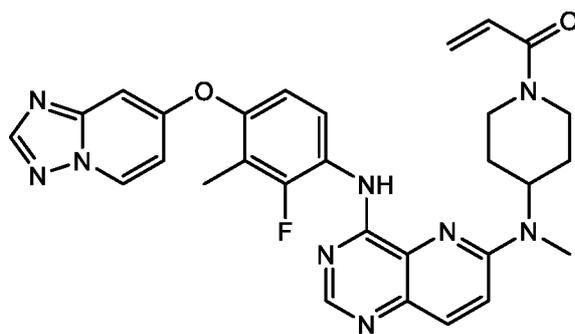


1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: *трет*-Бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (73 мг, 0,34 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,050 г, 0,11 ммоль) в DMSO при 100°C в герметизированной пробирке. Через 48 часов реакционную смесь нагревали до 120°C. Через 72 часа вещество разбавляли водой и DCM, и водную и органическую фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (2х), объединенные органические фазы промывали рассолом (3х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (40,6 мг, 69%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 =520,2.

Стадия В: Акрилоилхлорид (8,1 мкл, 100 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (80,9 мг, 626 мкмоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,0625 г, 125 мкмоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Через 15 минут реакционную смесь концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали хроматографией с нормальной фазой (24 г, SiO₂), используя градиент от 0 до 50% 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (0,007 г, 10%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.12 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.84 (t, J=9,1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.2, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, 10,6, 1,8 Гц, 1H), 4.01 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.85 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.21 (d, J=2,2 Гц, 3H), 1.63 (s, 6H); m/z (ХИАД-положит.); M+1 =554,3.

Пример 32



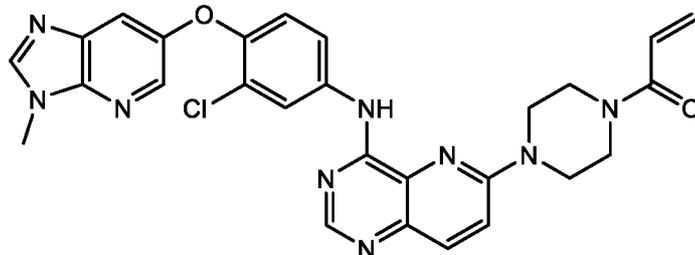
1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,55 мл, 8,91 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,376 г, 8,91 мкмоль) и *трет*-бутил-4-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (1,91 г, 8,91 ммоль) в DMSO (1 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CHCl₃. Объединенные органические слои промывали рассолом (5х), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,53 г, 99%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 600,3.

Стадия В: 2,2,2-Трифторуксусную кислоту (1,37 мл, 17,8 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (0,535 г, 892 мкмоль) в DCM (10 мл) при температуре окружающей среды. Через 1 час дополнительно добавляли 20 эквивалентов TFA (в сумме 40 эквивалентов). Через 21 час дополнительно добавляли 40 эквивалентов TFA (80 эквивалентов). Еще через 23 часа реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением 10%-ного K₂CO₃ (водн). Через 10 минут водный раствор экстрагировали CHCl₃ (3х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное неочищенное твердое вещество очищали хроматографией с обращенной фазой, используя градиент от 10 до 50% ACN (0,1% TFA)/вода (0,1% TFA) за 65 минут. Продукт, содержащий фракции, объединяли и обрабатывали 10% K₂CO₃ (водн). Через 10 минут водный раствор экстрагировали CHCl₃ (3х), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-N6-метил-N6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4,6-диамина (0,225 г, 50,5%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 500,3.

Стадия С: Акрилоилхлорид (37,1 мкл, 456 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-N6-метил-N6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4,6-диамина (0,228 г, 456 мкмоль) и акрилоилхлорида (37,1 мкл, 456 мкмоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Через 10 минут реакционную смесь разбавляли DCM, промывали 10%-ным K₂CO₃ (водн) (2x), затем рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали хроматографией с обращенной фазой, используя градиент от 5 до 50% ACN (0,1% TFA)/вода (0,1% TFA) за 65 минут. Продукт, содержащий фракции, объединяли и обрабатывали 10%-ным насыщенным раствором K₂CO₃ (водн). Через 10 минут водный раствор экстрагировали CHCl₃ (5x), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (0,114 г, 45%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.19 (d, J=3,7 Гц, 1H), 8.92 (t, J=9,1 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.20 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.67 (dd, J=16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.35 (dd, J=16.8, 2,0 Гц, 1H), 5.74 (dd, J=10.6, 2,0 Гц, 1H), 4.95 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.21 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.80 (m, 2H); m/z (ХИАД-положит.) M+1 =554,3.

Пример 33



1-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 3-Метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ол (892 мг, 5,98 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2-хлор-1-фтор-4-нитробензола (1,05 г, 5,98 ммоль) и Cs₂CO₃ (3,90 г, 12,0 ммоль) в DMSO (60 мл) при 65°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(2-хлор-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,75 г, 96%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 305,1.

Стадия В: SnCl₂(H₂O) (3,7 г, 16 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(2-хлор-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1,0 г, 3,3 ммоль) в метаноле

(33 мл) при 70°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов, затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток переносили в EtOAc/1 н. водн. NaOH, органическую фазу выделяли и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилина (708 мг, 79%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 275,0$.

Стадия С: 3-Хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)анилин (91 мг, 0,33 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 4,6-дихлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (66 мг, 0,33 ммоль) в 2-пропанол (3 мл) при 60°C в течение 1,5 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. *k-carb*, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (131 мг, 91%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 438,0$.

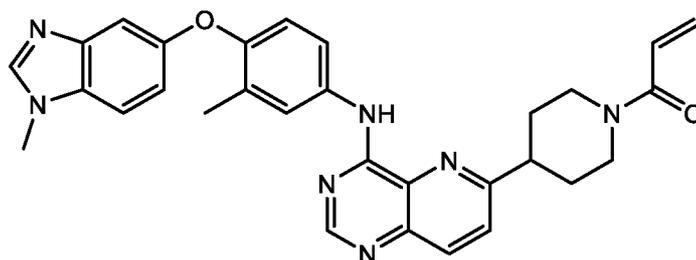
Стадия D: *трет*-Бутил-пиперазин-1-карбоксилат (96 мг, 0,51 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (75 мг, 0,17 ммоль) в DMSO (1,7 мл) при 100°C в течение 20 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (74,3 мг, 74%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 588,3$.

Стадия E: TFA (0,48 мл, 6,3 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (74 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1 мл) при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. *k-carb*, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (56,3 мг, 92%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 488,2$.

Стадия F: Акрилоилхлорид (7,5 мкл, 92 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (56 мг, 0,11 ммоль) и DIEA (диизопропилэтиламин) (40 мкл, 0,23 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-

ным водн. *k-carb*, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили 1-(4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (23 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.46 (s, 2H), 8.36 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8.28 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.70 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.89 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2,3 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 2,3 Гц, 1H), 3.97-3.82 (m, 7H), 3.82-3.61 (m, 4H). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 542,2.

Пример 34



1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В пробирку для работы под давлением, оснащенную магнитной мешалкой, загружали 6-хлор-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (250 мг, 0,6 ммоль), *трет*-бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (556 мг, 1,8 ммоль), диоксан (6 мл), 2M водн. *k-carb* (0,9 мл) и Pd(PPh₃)₄ (69,3 мг, 0,06 ммоль). Эту смесь продували аргоном в течение нескольких минут. Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение ночи, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой/рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (264 мг, 78%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 564,3.

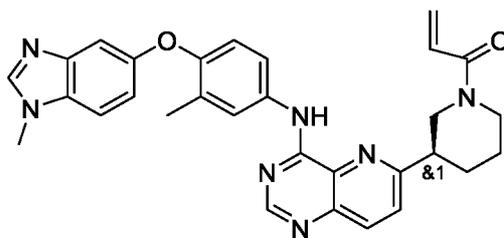
Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (164 мг, 0,291 ммоль) загружали 3 мл метанола и 150 мг катализатора Пирлмана. Пробирку герметизировали, и смесь подвергали давлению водорода из баллона, нагревая в то же время до 45°C. Через 3,5 часа смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и продували азотом. В смесь добавляли метанол и Celite®, смесь перемешивали и фильтровали через

фильтровальную бумагу GF/F. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 79%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 566,3$.

Стадия С: Содержащийся в круглодонной колбе *трет*-бутил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат (130 мг, 0,23 ммоль) переносили в 2 мл DCM. В эту смесь добавляли TFA (25 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. k-carb, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (93,4 мг, 87%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 466,3$.

Стадия D: Акрилоилхлорид (2,8 мкл, 34 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (20 мг, 43 мкмоль) и DIEA (15 мкл, 86 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C. Температуру поддерживали при 0°C в течение 30 минут. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. k-carb, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили 1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (9,6 мг). ^1H ЯМР δ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.78 (dd, $J = 8.7, 2.6$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 2.2$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Гц, 1H), 6.96-6.79 (m, 2H), 6.13 (dd, $J = 16.7, 2.5$ Гц, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.5, 2.5$ Гц, 1H), 4.65 (d, $J = 13.0$ Гц, 1H), 4.25 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 2H), 2.80 (t, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 2H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 520,3$.

Пример 35



1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В пробирку для работы под давлением, содержащую 6-хлор-N-(3-метил-

4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,24 ммоль), добавляли *трет*-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (223 мг, 0,72 ммоль), диоксан (2,4 мл), 3 экв. 2M водн. *k-carb* и Pd(PPh₃)₄ (27,7 мг, 0,024 ммоль). Эту смесь продували аргоном в течение нескольких минут. Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли смесью EtOAc/вода, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки флэш-хроматографией получили *трет*-бутил-5-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (111 мг, 82%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 564,30.

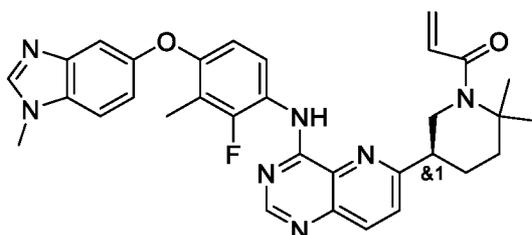
Стадия В: Формиат аммония (90 мг, 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-5-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (80 мг, 0,14 ммоль) и 10% Pd/C (80 мг) в MeOH (1,4 мл) при 75°C в пробирке под давлением в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли метанолом и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество растирали с CHCl₃ и снова фильтровали до полного удаления твердых частиц Pd. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 87%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 566,30.

Стадия С: TFA (0,19 мл, 2,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1,2 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. *k-carb*, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (49 мг, 85%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 466,25.

Стадия D: Акрилоилхлорид (6,8 мкл, 84 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(пиперидин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (49 мг, 0,11 ммоль) и DIEA (27 мг, 0,21 ммоль) в DCM (1,1 мл) при 0°C под азотом. Через 30 минут смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водн. *k-carb*, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении. После очистки флэш-хроматографией получили 1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (35 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10.01-9.63 (m, 1H), 8.62 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 8.09-7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.97-6.79 (m, 2H), 6.10 (dd, J = 16.7, 2,4 Гц, 1H), 5.69-5.59 (m, 1H), 4.44-3.95 (m, 2H), 3.93-3.71 (m, 4H), 3.58-3.47 (m, 1H), 3.05-2.88 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.11 (m, 2H), 2.02-1.74 (m, 1H), 1.58-1.53 (m, 2H). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 520,30.

Пример 36



1-(5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

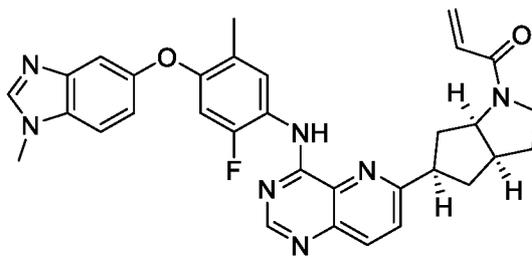
Стадия А: В сосуде объемом 8 мл Irppу2dtbbpу ([4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридин]-бис[2-(2-пиридирил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (1,3 мг, 1,4 мкмоль), NiBr₂dtbbpу ((4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридин]никеля (II) дибромид) (3,4 мг, 6,9 мкмоль), хинуклидин (0,02 г, 0,2 ммоль) и 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (40 мг, 92 мкмоль) растворяли/суспендировали в DMA (1,0 мл). В отдельный сосуд объемом 8 мл, содержащем 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-3-иум-2-ид (63 мг, 0,16 ммоль) и *трет*-бутил-5-гидрокси-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилат (35 мг, 0,15 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (1,0 мл) под азотом. После перемешивания в течение 1 минуты добавляли пиридин (12 мкл, 0,15 ммоль) через резиновую пробку при интенсивном перемешивании. После перемешивания в течение 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприц-фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 4 часов (интенсивность 100%, перемешивание 1200 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 1 до 10% MeOH

в DCM, с получением *трет*-бутил-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (33,0 мг, 59%) в виде твердого вещества. *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 612,30$.

Стадия В: TFA (0,21 мл, 2,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-карбоксилата (33 мг, 54 мкмоль) в DCM (0,54 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь распределяли между EtOAc и 10%-ным K_2CO_3 . Водную фазу экстрагировали EtOAc (x 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт использовали как есть в следующей реакции без дополнительной очистки. 6-(6,6-Диметилпиперидин-3-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (25,4 мг, 92%) получили в виде твердого вещества. *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 512,30$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (75 мкл, 0,5-молярный CH_2Cl_2 , 38 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(6,6-диметилпиперидин-3-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (24 мг, 47 мкмоль) и DIPEA (16 мкл, 94 мкмоль) в DCM при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. Реакционную смесь распределяли между DCM и 10%-ным K_2CO_3 . Водную фазу экстрагировали DCM (x 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 1% до 10% MeOH в DCM, с получением 1-(5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (13,5 мг, 51%) в виде твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.37 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.51 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8.18 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.41-7.32 (m, 2H), 7.10 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6.82-6.74 (m, 1H), 6.50 (dd, $J = 16,9, 10,5$ Гц, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 5.60-5.52 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 14,2, 4,6$ Гц, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (dd, $J = 14,2, 10,1$ Гц, 1H), 3.40-3.28 (m, 1H), 2.30 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2.24-2.01 (m, 2H), 1.98-1.71 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.56 (s, 3H); *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 566,2$.

Пример 37



1-(5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: *трет*-Бутил-5-оксогексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (100 мг, 0,45 ммоль) добавляли в безводный THF (2,2 мл) и охлаждали до 0°C. В этот раствор добавляли LiHMDS (0,488 мл, 0,49 ммоль) в виде 1M раствора в THF, затем добавляли реагент Комина (174 мг, 0,44 ммоль) двумя равными порциями. После 60 минут при 0°C анализ методом ТСХ показал расходование исходного вещества. Реакционную смесь гасили рассолом и разбавляли EtOAc и H₂O. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (3 х). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла. Этот неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией, элюируя с градиентом от 0% до 30% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил 5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (138,6 мг, 87,4%), который немедленно переносили на следующую стадию.

Стадия В: *трет*-Бутил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (138,6 мг, 387,9 мкмоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (108,3 мг, 426,7 мкмоль), ацетат калия (114,2 мг, 1,164 ммоль), 1,4-диоксан (3,879 мл), аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (9,5 мг, 11,64 мкмоль) и dppf (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен) (6,45 мг, 11,64 мкмоль) объединяли, и реакционную смесь продували аргоном в течение 10 минут. Реакционную смесь герметизировали и перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили рассолом и распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали EtOAc (х 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 60% EtOAc в гептане, с получением *трет*-бутил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (126 мг, 376 мкмоль, 96,9%).

Стадия С: 6-Хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль), *трет*-бутил-5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (77 мг, 0,23 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (13 мг, 11 мкмоль) и K₂CO₃ (0,17 мл, 2-молярный водн. раствор, 0,34 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (1,1 мл). Реакционную смесь продували аргоном в течение 15 минут, после чего реакционный сосуд герметизировали, и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем распределяли между CHCl₃ и H₂O. Водную фазу экстрагировали CHCl₃ (x 3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 1% до 10% MeOH в DCM, с получением *трет*-бутил-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (62,2 мг, 102 мкмоль, 89%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 608,2.

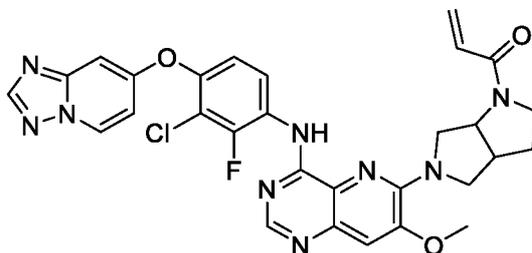
Стадия D: Pd/C (109 мг, 10% масс., 102 мкмоль) и формиат аммония (64,5 мг, 1,02 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил 5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (62,2 мг, 102 мкмоль) в метаноле (1,02 мл) и перемешивали при 64°C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в минимальном количестве CHCl₃ для осаждения оставшегося формиата аммония и фильтровали. Продукт *трет*-бутил-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (50,5 мг, 81%) использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 610,3.

Стадия E: TFA (0,13 мл, 1,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (50 мг, 82 мкмоль) в DCM (0,82 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили 10%-ным K₂CO₃ и экстрагировали EtOAc. Продукт N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(октагидроциклопента[b]пиррол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (36,3 мг, 87%) использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 510,2.

Стадия F: Акрилоилхлорид (0,12 мл, 0,4-молярный, 47 мкмоль) добавляли в

перемешиваемый раствор N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-(октагидроциклопента[b]пиррол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (30 мг, 59 мкмоль) и DIPEA (21 мкл, 0,12 ммоль) в DCM (0,59 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили 10%-ным K₂CO₃ и экстрагировали DCM. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали препаративной ЖХВД с обращенной фазой, элюируя с градиентом от 0% до 40% ацетонитрила с 0,1% TFA в воде с 0,1% TFA, с получением 1-(5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он (4,8 мг, 8,5 мкмоль, 14%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.26-9.15 (m, 1H), 8.83-8.72 (m, 1H), 8.62-8.53 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 6.60-6.42 (m, 1H), 6.36 (ddd, *J* = 19.0, 16.8, 2,2 Гц, 1H), 5.65 (ddd, *J* = 12.2, 10.1, 2,2 Гц, 1H), 4.65-4.43 (m, 1H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.63 (m, 1H), 3.59-3.42 (m, 1H), 3.11-2.67 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18-1.80 (m, 4H) [ЯМР показывает ротационные изомеры амида]; *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 564,2.

Пример 38



1-(5-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4-Хлор-7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-*d*]пиримидин (0,15 г, 0,63 ммоль), 4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторанилин (0,18 г, 0,63 ммоль) и пропан-2-ол (3,1 мл) загружали в круглодонную колбу объемом 25 мл. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа и затем разбавляли смесью 25% IPA/CHCl₃ и промывали однократно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме, затем очищали колоночной хроматографией (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (0.29 г, 95%). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*⁺1 = 484,1.

Стадия В: N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилтио)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,16 г, 0,33 ммоль) и DCM (3,3 мл, 0,33 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 25 мл и охлаждали до 0°C при перемешивании. В колбу добавляли *m*-CPBA (*мета*-хлорпероксибензойная кислота) (70% масс. в воде, 94 мг, 0,38 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 90 минут. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали однократно насыщенным водный раствором тиосульфата натрия и дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилсульфинил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,19 г, 112%) в виде смеси сульфона (25%), сульфоксида (75%) и примесей, и его использовали неочищенным.

Стадия С: N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилсульфинил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (25 мг, 50 мкмоль), DMA (0,20 мл), основание Хюнига (44 мкл, 0,25 ммоль) и *трет*-бутил-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилат HCl (37 мг, 0,15 ммоль) загружали в сосуд вместимостью 1 драхма, оснащенную магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 140°C в течение 2 часов. Вещество сухим наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (8,4 мг, 26%). *m/z* (ХИАД-положит.) M⁺1 = 648,2.

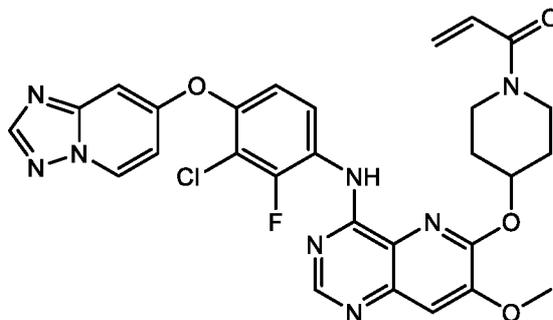
Стадия D: *трет*-Бутил-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилат (8 мг, 12 мкмоль) и DCM (0,12 мл) загружали в сосуд вместимостью 1 драхма, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь охлаждали до 0°C, и TFA (19 мкл, 0,25 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор. Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (7 мг, 100%). *m/z* (ХИАД-положит.) M⁺1 = 548,2.

Стадия E: N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (9

мг, 16 мкмоль), DCM (0,16 мл) и основание Хюнига (3,4 мкл, 20 мкмоль) загружали в сосуд вместимостью драхма. Раствор перемешивали и охлаждали до 0°C, после чего добавляли акрилоилхлорид (12 мкл, 12 мкмоль) по каплям. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь сухой наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением

1-(5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она (1,42 мг, 13%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M^+1 = 602,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.96-8.90 (m, 2H), 8.60 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 15,1$ Гц, 1H), 7.16-7.10 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.53-6.36 (m, 2H), 5.72 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Гц, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 3H), 3.07 (d, $J = 6,6$ Гц, 1H), 2.28-2.19 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H).

Пример 39



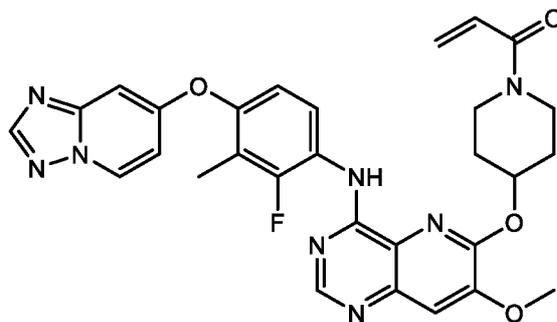
1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилсульфинил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (25 мг, 50 мкмоль), DMA (0,20 мл) и *трет*-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (81 мг, 0,40 ммоль) загружали в сосуд вместимостью драхма, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь охлаждали до 0°C, и NaH (60% масс. в минеральном масле) (8,0 мг, 0.20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор. Ледяную баню удаляли, и смесь перемешивали при 40°C в течение 2 часов и затем при 50°C в течение 1 часа. Вещество сухим наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 12 г, от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (17 мг, 52%) *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 637,2$.

Синтезировали согласно Примеру 38, Стадии D-E, с получением 1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-

метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (5,9 мг, 30%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 591,3$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.97 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8.84-8.78 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 7.4, 0,8$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 9.2, 2,0$ Гц, 1H), 6.96-6.86 (m, 1H), 6.64 (dd, $J = 16.8, 10,6$ Гц, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 1,9$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.6, 1,9$ Гц, 1H), 5.58-5.49 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.95 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.11-1.95 (m, 2H).

Пример 40



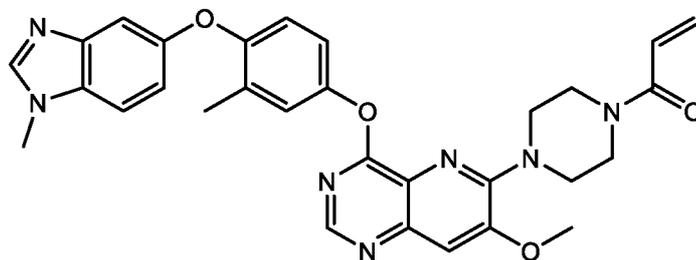
1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4,6-Дихлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин (98 мг, 0,43 ммоль), ПА (2,1 мл) и 4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метиланилин (0,11 г, 0,43 ммоль) загружали в круглодонную колбу объемом 25 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов. Вещество разбавляли смесью 25% ПА/ $CHCl_3$, промывали дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (от 0 до 10% $MeOH/DCM$) с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,19 г, 99%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 452,1$.

Синтезировали согласно Примеру 39, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилсульфинил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина на Стадии А, с получением 1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (3,8 мг, 45%). m/z (ХИАД-положит.) $M^+1 = 571,2$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8.87-8.78 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.4, 0,8$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.0, 1,8$ Гц, 1H), 6.90 (dd, $J = 7.4, 2,6$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J = 2.6, 0,8$ Гц, 1H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10,6$ Гц,

1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.73 (dd, J = 10.6, 1,9 Гц, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.32-2.13 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8,8 Гц, 2H).

Пример 41

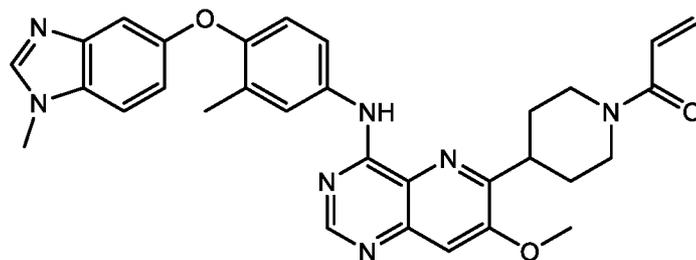


1-(4-(7-метокси-4-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол

Стадия А: 4,6-Дихлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин (0,15 г, 0,65 ммоль), 3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенол (0,17 г, 0,65 ммоль), DMA (3,3 мл) и Cs₂CO₃ (0,43 г, 1,3 ммоль) загружали в круглодонную колбу. Смесь нагревали до 80°C при перемешивании в течение 4 часов и затем разбавляли водой. Полученное твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией с получением 6-хлор-7-метокси-4-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенокси)пиридо[3,2-d]пиримидина (0.19 г, 63%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 448,2.

Синтезировали согласно Примеру 38, Стадии С-Е, используя 6-хлор-7-метокси-4-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенокси)пиридо[3,2-d]пиримидин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-7-метокси-6-(метилсульфинил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин, с получением 1-(4-(7-метокси-4-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (1,8 мг, 61%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 552,3. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42-7.31 (m, 3H), 7.16 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7.09 (dd, J = 8,8, 2,3 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8,8, 2,9 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.62 (dd, J = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6.33 (dd, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10,6, 1,9 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

Пример 42



1-(4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 3-Метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)анилин (0,18 г, 0,72 ммоль), 4,6-дихлор-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин (0,17 г, 0,72 ммоль) и 2-пропанол (3,6 мл) загружали в круглодонную колбу объемом 25 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа и затем разбавляли смесью 25%IPA/CHCl₃. Органические фазы промывали дважды 2М насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-7-метокси-N-(3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,32 г, количественный выход). m/z (ХИАД-положит.) M⁺1 = 447,2.

Стадия В: *трет*-Бутил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (28 мг, 90 мкмоль), 6-хлор-7-метокси-N-(3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 45 мкмоль), 1,4-диоксан (0,45 мл), K₂CO₃ (19 мг, 0,13 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (7,8 мг, 6,7 мкмоль) загружали в конический стеклянный микроволновый сосуд. Смесь продували аргоном и затем нагревали до 100°C в течение 16 часов. Вещество очищали напрямую колоночной хроматографией (от 0 до 10% MeOH/DCM) с получением *трет*-бутил-4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (19 мг, 72%). m/z (ХИАД-положит.) M⁺1 = 594,4.

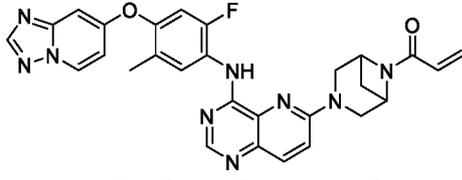
Стадия С: *трет*-Бутил-4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат (19 мг, 32 мкмоль), метанол (0,32 мл), формиат аммония (20 мг, 0,32 ммоль) и палладий (10% масс. на углероде, 34 мг, 32 мкмоль) загружали в сосуд, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 часа. Вещество разбавляли DCM и фильтровали с получением *трет*-бутил-4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилата (19 мг, 100%), который переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. m/z (ХИАД-положит.) M⁺1 = 596,3.

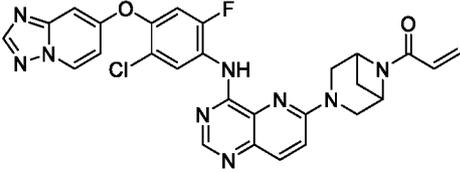
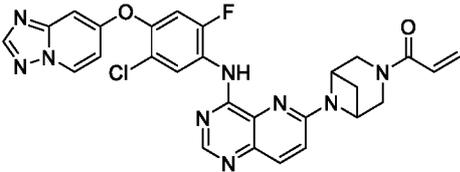
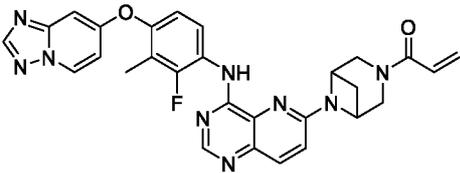
Остальные стадии проводили согласно Примеру 38, Стадии D-E, используя *трет*-бутил-4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2Н)-карбоксилата, с получением 1-(4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1Н-

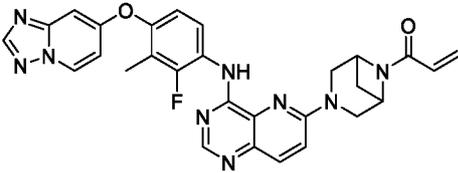
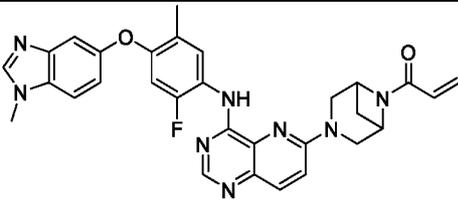
бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (1,3 мг, 28%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M^+1 = 550,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.77 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.67 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Гц, 1H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 2.0$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.5, 2.0$ Гц, 1H), 4.90 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H), 4.19 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.58-3.47 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (d, $J = 13.0$ Гц, 3H).

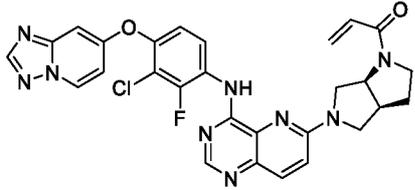
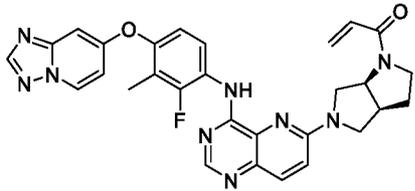
Дополнительные соединения по изобретению были получены в результате модифицирования способов, проиллюстрированных примерами выше, и они представлены в Таблице 2 ниже. Способ в Таблице 2 относится к номеру приведенного выше Примера, в котором описан способ, аналогично которому соединение, указанное в этой таблице было получено, используя взамен соответствующее промежуточное соединение или соответствующий реагент.

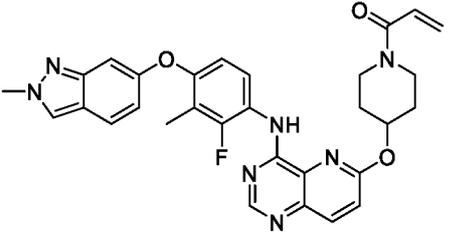
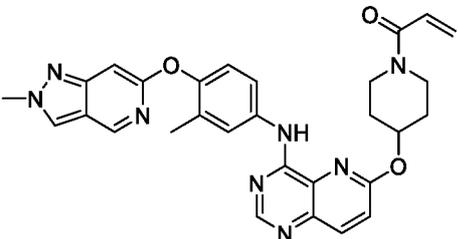
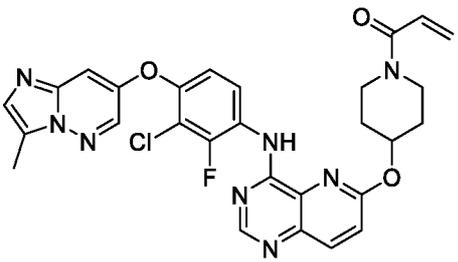
Таблица 2

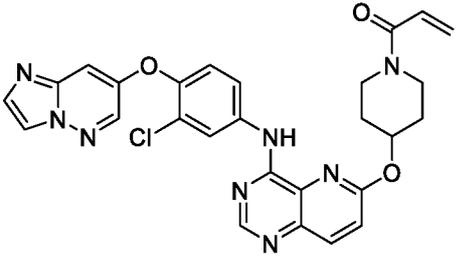
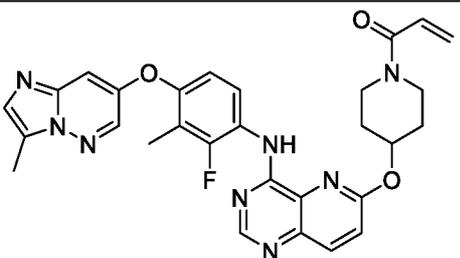
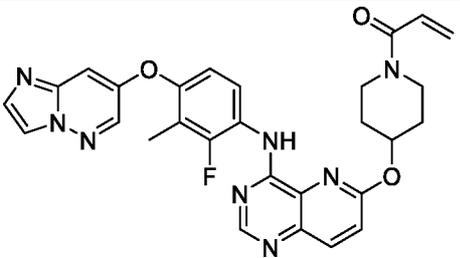
Пример № (Способ)	Структура; название согласно номенклатуре ИУРАС (Международный союз по теоретической и прикладной химии)	ЖХ-МС M^+1	^1H ЯМР (м.д.); ^{19}F ЯМР (м.д.); оптическое вращение; условия хиральной ЖХВД/СФХ
43 (Пр. 25)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.24 (s, 1H), 8.96 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Гц, 1H), 8.43 (d, $J = 20.7$ Гц, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.36 (dd, $J = 17.5, 10.2$ Гц, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.5, 2.6$ Гц, 1H), 6.92 (dd, $J = 2.6, 0.7$ Гц, 1H), 6.48 (dd, $J = 17.0, 10.3$ Гц, 1H), 6.12 (dd, $J = 16.9, 2.1$ Гц, 1H), 5.69 (dd, $J = 10.4, 2.0$ Гц, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.85 (s, 4H), 2.76 (q, $J = 6.9$ Гц, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H)

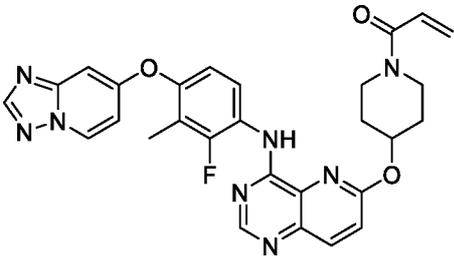
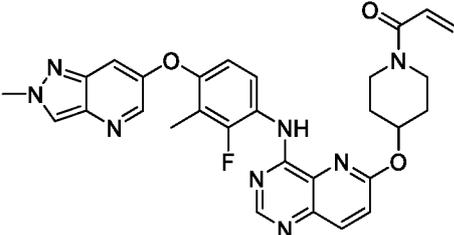
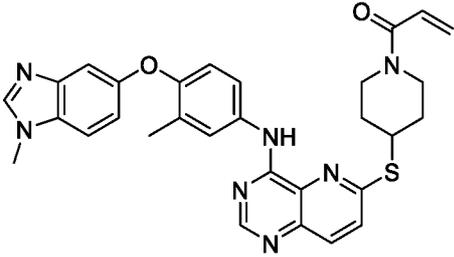
<p>44 (Пр. 25)</p>	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>558,1</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.30 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 9.13 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 7,0, 1,1$ Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.37 (dd, $J = 16,9, 2,0$ Гц, 1H), 6.27 (dd, $J = 16,9, 10,0$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 10,0, 2,0$ Гц, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.37 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.78 (s, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.77 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H)</p>
<p>45 (Пр. 25)</p>	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>558,2</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.25 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 9.07 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 7,3, 0,9$ Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.10 (d, $J = 10,9$ Гц, 1H), 6.97 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 6.96-6.87 (m, 2H), 6.46 (dd, $J = 16,7, 10,2$ Гц, 1H), 6.32 (dd, $J = 16,7, 2,1$ Гц, 1H), 5.68 (dd, $J = 10,2, 2,1$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 6,2$ Гц, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (d, $J = 13,9$ Гц, 1H), 3.83 (d, $J = 14,1$ Гц, 1H), 3.77 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 2.95 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 1.74 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H)</p>
<p>46 (Пр. 25)</p>	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>538,2</p>	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.07 (d, $J = 3,5$ Гц, 1H), 8.79 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99</p>

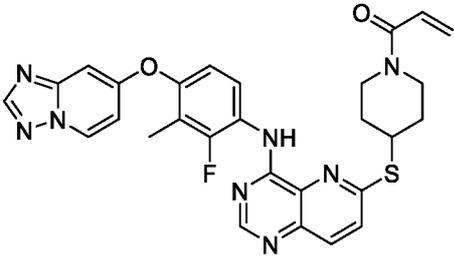
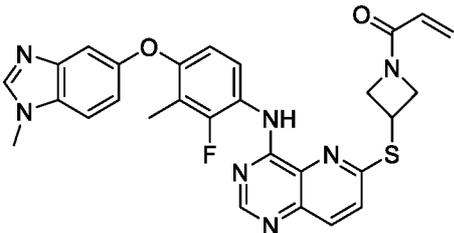
	<p>α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>(d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.04-6.92 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.47 (dd, $J = 16.7, 10,3$ Гц, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.7, 2,1$ Гц, 1H), 5.68 (dd, $J = 10.3, 2,1$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 6,1$ Гц, 2H), 4.42 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 4.17 (d, $J = 14,0$ Гц, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 2.95 (q, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2.20 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1.74 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H)</p>
47 (Пр. 25)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,2	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.13 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8.84 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7,0, 1,2$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.38 (dd, $J = 17,0, 2,1$ Гц, 1H), 6.28 (dd, $J = 16,9, 9,9$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 9,9, 2,1$ Гц, 1H), 4.77 (d, $J = 8,2$ Гц, 2H), 4.37 (d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.21 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1.78 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H)</p>
48 (Пр. 25)	 <p>1-(3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-</p>	551,2	<p>^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8.65 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Гц, 1H), 6.70 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 6.35 (dd, $J = 16,9, 2,0$ Гц,</p>

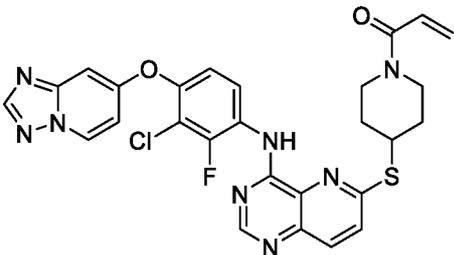
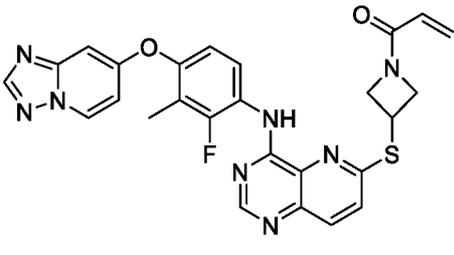
	ил)проп-2-ен-1-он		1H), 6.26 (dd, $J = 16.9, 10.0$ Гц, 1H), 5.70 (dd, $J = 9.9, 2.1$ Гц, 1H), 4.73 (t, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.33 (d, $J = 11.2$ Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 (s, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.75 (d, $J = 8.8$ Гц, 1H)
49 (Пр. 26)	 <p>1-((3<i>aS</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 7.4$ Гц, 1H), 8.48-8.35 (m, 3H), 7.95 (t, $J = 9.6$ Гц, 1H), 7.37 (d, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.28 (t, $J = 9.8$ Гц, 1H), 7.15-7.06 (m, 2H), 6.77-6.53 (m, 1H), 6.27-6.13 (m, 1H), 5.79-5.65 (m, 1H), 4.89-4.51 (m, 1H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 1H), 2.01-1.77 (m, 1H).
50 (Пр. 26)	 <p>1-((3<i>aS</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,39	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.86 (d, $J = 7.3$ Гц, 1H), 8.52-8.41 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.00 (d, $J = 7.7$ Гц, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.73-6.52 (m, 1H), 6.19 (d, $J = 16.5$ Гц, 1H), 5.69 (d, $J = 10.4$ Гц, 1H), 4.83-4.59 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.88 (t, $J = 9.9$ Гц, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.93 (s, 1H)

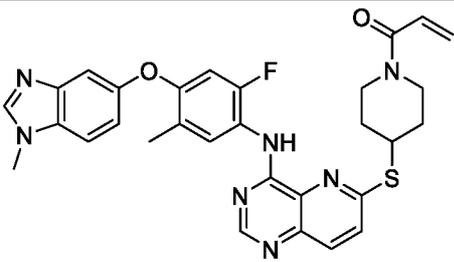
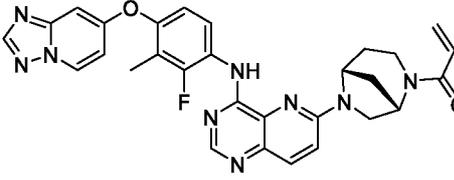
51 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2H-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,4	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.40 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 7.75 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 6.96-6.80 (m, 4H), 6.12 (dd, $J = 2.5, 16,7$ Гц, 1H), 5.73-5.65 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07-3.87 (m, 2H), 3.61-3.35 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.17-2.06 (m, 2H), 1.78-1.62 (m, 2H)
52 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((3-метил-4-((2-метил-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	537,2	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.84 (dd, $J = 10.6, 16,7$ Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.24 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.77 (d, $J = 9,8$ Гц, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09-3.87 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.04-1.83 (m, 2H)
53 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((3-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-7-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	575,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12.51-12.09 (m, 2H), 9.55 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7.96 (t, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 10.5, 16,7$ Гц, 2H), 6.12 (dd, $J = 2.4, 16,7$ Гц, 1H), 5.75-5.65 (m, 2H), 4.07-3.83 (m, 2H), 3.61-3.36 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.78-1.64 (m, 2H)

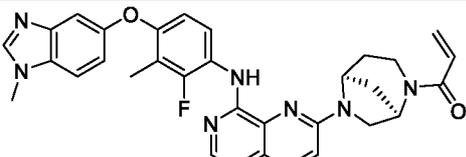
	ен-1-он		
54 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((3-хлор-4-(имидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-илокси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	543,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.36 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 2.6, 8,9 Гц, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7.37-7.25 (m, 1H), 7.22-7.11 (m, 1H), 6.93-6.79 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.5, 16,7 Гц, 1H), 5.93-5.85 (m, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2.5, 10,5 Гц, 1H), 4.04-3.80 (m, 2H), 3.74-3.40 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 2H), 1.80-1.62 (m, 2H)
55 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метилимидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	555,3	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.23 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7.89 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7.11 (d, <i>J</i> = 8,5 Гц, 1H), 6.92-6.81 (m, 2H), 6.12 (dd, <i>J</i> = 2.4, 16,8 Гц, 1H), 5.73-5.65 (m, 2H), 4.07-3.85 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 2.30-2.02 (m, 9H), 1.80-1.62 (m, 2H)
56 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-4-(имидазо[1,2-<i>b</i>]пиридазин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	541,32	^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- <i>d</i> ₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.31 (t, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7.36 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6.89-6.77 (m, 2H), 6.22 (dd, <i>J</i> = 2.1, 16,9 Гц, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 2.0, 10,7 Гц, 1H), 5.70-5.61 (m,

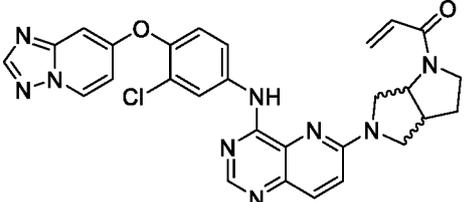
	<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1H), 4.12-3.90 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 2H), 1.91 (s, 2H)
57 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>α</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	541,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 7,5 Гц, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 8.04 (t, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 9,1 Гц, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7.07 (dd, <i>J</i> = 2,7, 7,5 Гц, 1H), 6.96-6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 2,5, 16,7 Гц, 1H), 5.73-5.64 (m, 2H), 4.10-3.85 (m, 2H), 3.63-3.33 (m, 2H), 2.21-2.11 (m, 5H), 1.72 (s, 2H)
58 (Пр. 26)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2<i>H</i>-пиразоло[4,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.42 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 3,0 Гц, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7.86 (t, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 6.98-6.81 (m, 2H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 2,5, 16,7 Гц, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 2,6, 10,4 Гц, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.09-3.86 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.46-3.35 (m, 1H), 2.23 (d, <i>J</i> = 2,0 Гц, 3H), 2.19-2.05 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H)
59 (Пр. 28)	 <p>1-(4-((4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-пиримидин-2-илокси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8,9 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 1H), 7.07 (dd,

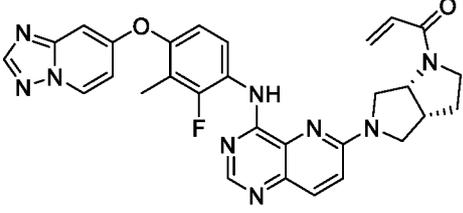
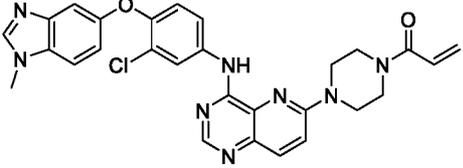
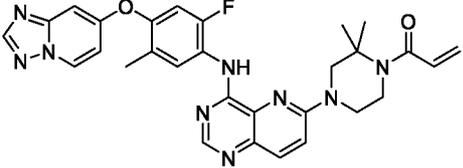
	<p>1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>$J = 8.7, 2.3 \text{ Гц, 1H), 6.94 (d, } J = 8.7 \text{ Гц, 1H), 6.61 (dd, } J = 16.8, 10.6 \text{ Гц, 1H), 6.30 (dd, } J = 16.8, 1.9 \text{ Гц, 1H), 5.71 (dd, } J = 10.6, 1.9 \text{ Гц, 1H), 4.34-4.22 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52-3.40 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (ddd, } J = 13.2, 6.0, 3.4 \text{ Гц, 2H), 1.90 (ddt, } J = 14.2, 9.5, 4.7 \text{ Гц, 2H)}$</p>
60 (Пр. 28)	 <p>1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	557,1	<p>$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3\text{) } \delta$ 9.27 (d, $J = 3.8 \text{ Гц, 1H)$, 8.91 (t, $J = 9.1 \text{ Гц, 1H)$, 8.78 (s, 1H), 8.52 (dd, $J = 7.4, 0.7 \text{ Гц, 1H)$, 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.9 \text{ Гц, 1H)$, 7.54 (d, $J = 8.8 \text{ Гц, 1H)$, 7.03 (dd, $J = 9.0, 1.8 \text{ Гц, 1H)$, 6.90 (dd, $J = 7.4, 2.6 \text{ Гц, 1H)$, 6.86 (dd, $J = 2.6, 0.7 \text{ Гц, 1H)$, 6.63 (dd, $J = 16.8, 10.6 \text{ Гц, 1H)$, 6.32 (dd, $J = 16.8, 1.9 \text{ Гц, 1H)$, 5.72 (dd, $J = 10.6, 1.9 \text{ Гц, 1H)$, 4.46 (d, $J = 13.5 \text{ Гц, 1H)$, 4.35-4.25 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 13.7 \text{ Гц, 1H)$, 3.50 (t, $J = 12.2 \text{ Гц, 1H)$, 3.35 (d, $J = 11.9 \text{ Гц, 1H)$, 2.35 (d, $J = 13.3 \text{ Гц, 2H)$, 2.22 (d, $J = 2.1 \text{ Гц, 3H)$, 1.92-1.80 (m, 2H)</p>
61 (Пр. 28)	 <p>1-(3-((4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-</p>	542,1	<p>$^1\text{H ЯМР (400 МГц, CDCl}_3\text{) } \delta$ 9.06 (d, $J = 3.4 \text{ Гц, 1H)$, 8.73 (s, 1H), 8.60 (t, $J = 9.2 \text{ Гц, 1H)$, 8.00 (d, $J = 8.8 \text{ Гц, 1H)$, 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8 \text{ Гц, 1H)$, 7.39-7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8.7,$</p>

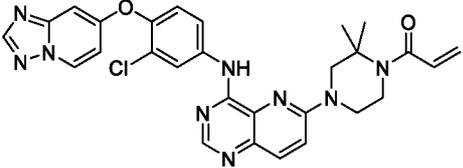
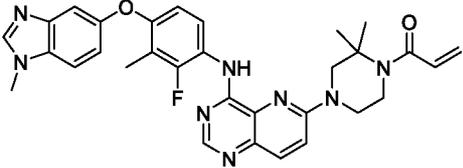
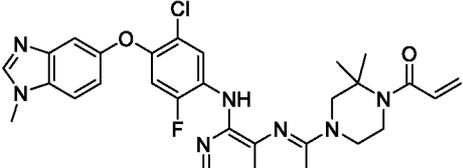
	ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		2,3 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 9.1, 1,7 Гц, 1H), 6.39 (dd, J = 17.0, 1,9 Гц, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 10,3 Гц, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1,8 Гц, 1H), 5.01 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4.79-4.59 (m, 2H), 4.30 (dd, J = 9.2, 4,9 Гц, 1H), 4.17 (dd, J = 10.6, 5,0 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (d, J = 2,1 Гц, 3H)
62 (Пр. 28)	 <p>1-(4-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	577,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.28 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 9.06 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.93 (dd, J = 7.4, 2,6 Гц, 1H), 6.89 (dd, J = 2.7, 0,8 Гц, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.32 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.72 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.51-4.39 (m, 1H), 4.34-4.24 (m, 1H), 4.03 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 3.51 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3.34 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 2.35 (s, 2H), 1.94-1.79 (m, 2H)
63 (Пр. 28)	 <p>1-(3-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	529,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.17 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.87 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.39 (dd, J = 17.0, 1,8 Гц, 1H), 6.23 (dd, J = 17.0, 10,3

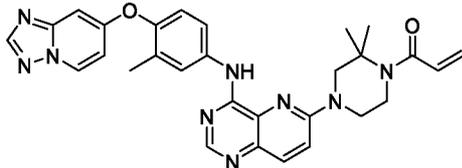
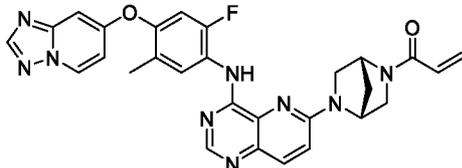
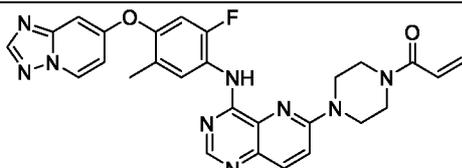
			Гц, 1H), 5.73 (dd, J = 10.3, 1.8 Гц, 1H), 5.00 (t, J = 8.4 Гц, 1H), 4.81-4.72 (m, 1H), 4.68 (tt, J = 8.0, 5.0 Гц, 1H), 4.30 (dd, J = 9.1, 4.9 Гц, 1H), 4.18 (dd, J = 10.6, 5.0 Гц, 1H), 2.23 (d, J = 2.1 Гц, 3H)
64 (Пр. 28)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	570,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.81-8.74 (m, 2H), 7.95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.27 (dd, J = 16.8, 2,0 Гц, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 2,0 Гц, 1H), 4.49 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 4.23 (tt, J = 10.4, 4,0 Гц, 1H), 4.00 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.40 (t, J = 12,2 Гц, 1H), 3.17 (t, J = 12,3 Гц, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37-2.19 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 2H)
65 (Пр. 29)	 <p>1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.2, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 1,8 Гц, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.71-6.51 (m, 1H), 6.34 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 5.00-4.45 (m, 2H), 3.99-3.83 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.36-2.85 (m,

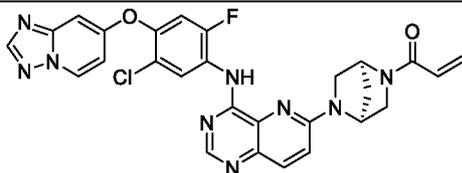
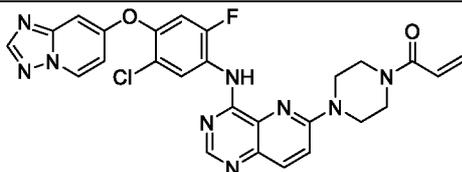
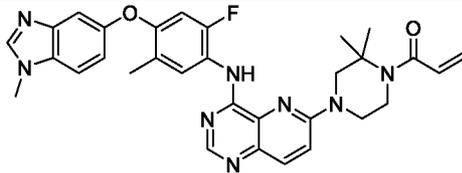
			1H), 2.35-2.12 (m, 2H), 2.20 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.05-1.81 (m, 2H)
66 (Пр. 29)	 <p>1-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.92 (s, 1H), 8.66 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 5.5, 3,2 Гц, 2H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2,2 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6.53 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.31 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.95-4.42 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.53 (m, 2H), 3.32-2.86 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.07 (m, 2H), 2.01-1.77 (m, 2H)
67 (Пр. 29)	 <p>1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 2H), 7.95 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,3 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.70-6.51 (m, 1H), 6.35-6.29 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 4.93-4.45 (m, 2H), 3.93-3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.58 (m, 1H), 3.35-2.86 (m, 1H), 2.28 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.26-2.10 (m, 2H), 2.03-1.80 (m, 2H)
68 (Пр. 29)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	581,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.95 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.59-8.52 (m, 2H), 7.94 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, J =

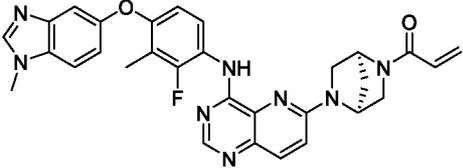
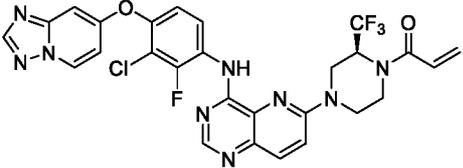
	ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-7,7-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он		9,4 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2,4 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.54 (dd, J = 16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.13 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.59 (dd, J = 10.4, 1,8 Гц, 1H), 4.04 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 3.89-3.83 (obs m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (t, J = 5,0 Гц, 2H), 2.29 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.55 (s, 6H)
69 (Пр. 29)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	581,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.8, 2,3 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.64 (dd, J = 10.4, 1,8 Гц, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3.69 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 2.29 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.14-2.02 (m, 2H), 1.61 (s, 6H)
70 (Пр. 30)	 <p>1-(5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлорфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-</p>	554,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.81 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.03 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.75 (dd, J=8.9, 3,3 Гц, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.86 (m, 6H), 3.20 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 2.03 (s, 1H)

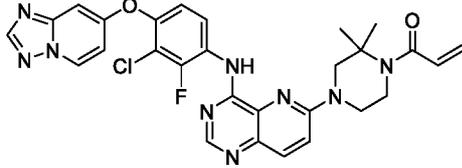
71 (Пр. 30)	 <p>1-((3aR,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.12 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.62 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.47 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.87 (m, 6H), 3.21 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.20 (d, J= 2,1 Гц, 3H), 2.08 (m, 1H)
72 (Пр. 30)	 <p>1-(4-(4-((3-хлор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	541,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J=8.9, 2,6 Гц, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.28 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.11 (dd, J=8,7 Гц, 1H), 7.02 (m, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.64 (dd, 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.86 (m, 3H), 3.82 (s, 6H)
73 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.06 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8.89 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.95 (d, J=11,1 Гц, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.57 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.68 (dd, J=10.6, 1,8

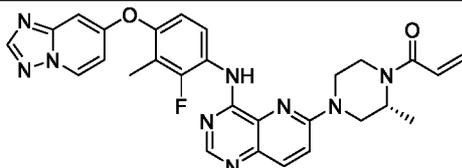
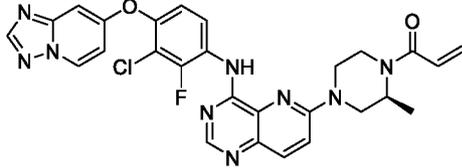
			Гц, 1H), 4.00 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.84 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.27 (d, 3H), 1.61 (s, 6H)
74 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлорфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.74 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.26 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.88 (dd, J=8.8, 2,6 Гц, 1H), 7.18 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.90 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, 16.8, 10,6 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.01 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.87 (m, 4H), 1.63 (s, 6H)
75 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.99 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.13 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.78 (m, 1H), 6.58 (dd, J=16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, 10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.00 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (m, 5H), 2.29 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1.62 (s, 6H)
76 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	587,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 8.94 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.79 (d, J=11,8 Гц, 1H), 6.56 (dd,

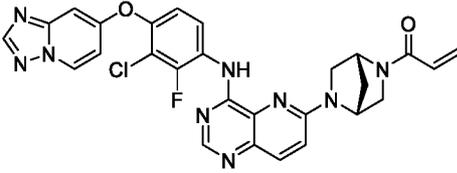
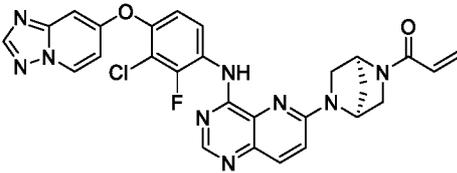
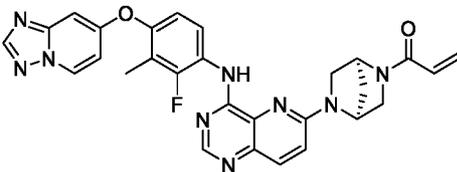
	ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 3.98 (t, J=5,7 Гц, 2H) 3.88 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (t, J=3,8 Гц, 2H), 1.59 (s, 6H)
77 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>α</i>]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	536,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.86 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7.81 (dd, J=8.62, 2,7 Гц, 1H), 7.14 (dd, J=17.2, 9,0 Гц, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.01 (m, 2H) 3.89 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)
78 (Пр. 30)	 <p>1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>α</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.05 (m, 1H), 8.88 (dd, J=9.0, 4,2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.92 (dd, J=9.2, 1,2 Гц, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10,2 Гц, 1H), 5.69 (dd, J=10.3, 1,9 Гц, 1H), 3.76 (m, 4H) 3.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (m, 3H)
79 (Пр. 30)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>α</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-</p>	526,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8.88 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.96 (d, J=11,1 Гц, 1H),

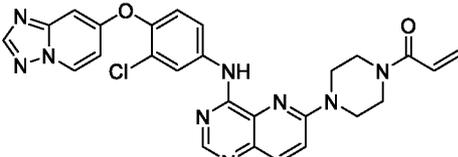
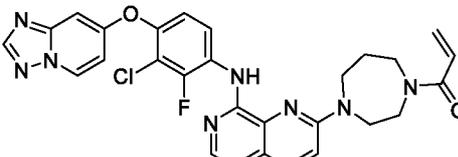
	<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		6.88 (m, 2H), 6.64 (dd, J=16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.38 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,8 Гц, 1H), 3.86 (m, 8H) 2.27 (s, 3H)
80 (Пр. 30)	 <p>1-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 9.10 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.39 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 6.41 (dd, J=16.8, 2,0 Гц, 1H), 6.28 (dd, J=16.8, 10,2 Гц, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.77 (m, 4H) 2.14 (m, 3H)
81 (Пр. 30)	 <p>1-(4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	546,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J=8,4 Гц, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10.9, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.64 (dd, J=16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,8 Гц, 1H), 3.82 (m, 8H)
82 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8.63 (m, 2H), 7.98 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.13 (d, J=9,3 Гц, 1H) 7.05 (dd, J=8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.71 (d, J=11,9 Гц, 1H), 6.56 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.24 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1,8 Гц,

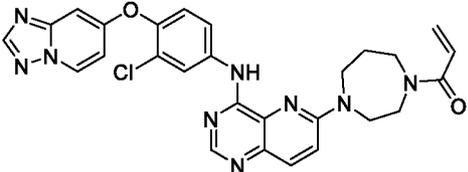
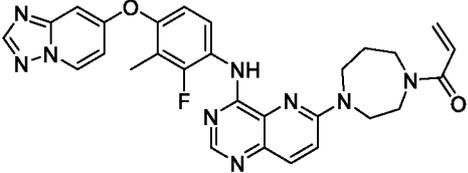
			1H), 3.98 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.87 (m, 5H), 3.81 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.59 (s, 6H)
83 (Пр. 30)	 <p>1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7.19 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2,1 Гц, 1H), 6.82 (dd, J=16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, J=22.3, 10.1, 1,9 Гц, 1H), 5.01 (s, J=1,1 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2.06 (m, 2H)
84 (Пр. 30)	 <p>1-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.24 (s, 1H), 8.35 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.60 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7.19 (d, J=2,3 Гц, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2,1 Гц, 1H), 6.82 (dd, J=16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.73 (d, J=6,7 Гц, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.15 (m, 1H), 5.67 (ddd, J=22.3, 10.1, 1,9 Гц, 1H), 5.01 (s, J=1,1 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (m, 2H), 3.53 (m, 3H), 2.23 (d, J=2,0 Гц, 3H), 2.06 (m, 2H)
85 (Пр. 30)	 <p>(<i>S</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиримидин-7-ил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	614,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9.00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.32 (d, J=9,3 Гц,

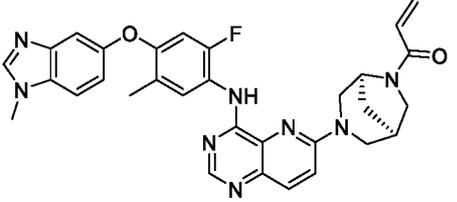
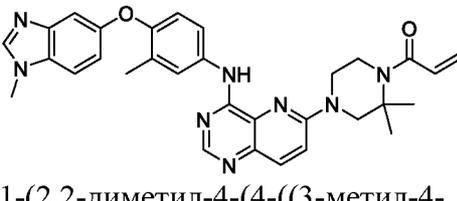
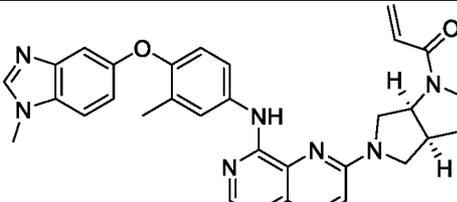
	илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1,7 Гц, 1H), 5.88 (d, J=10,5 Гц, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H)
86 (Пр. 30)	 <p>(<i>R</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	614,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9.00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.32 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.45 (dd, J=16.8, 1,7 Гц, 1H), 5.88 (d, J=10,5 Гц, 1H), 5.53 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 3.57 (m, 4H)
87 (Пр. 31)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	574,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15 (d, J=3,5 Гц, 1H), 9.01 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (dd, J=16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 3.93 (m, 6H), 1.62 (s, 6H)
88 (Пр. 30)	 <p>(<i>S</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	540,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1,8 Гц, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2,1

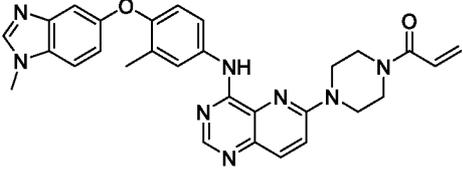
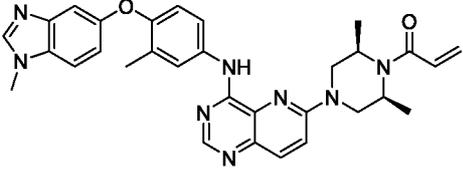
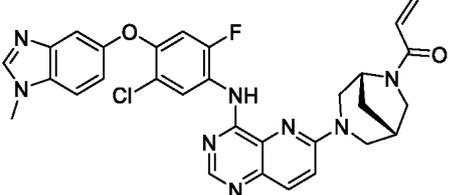
<p>89 (Пр. 30)</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>540,3</p>	<p>Гц, 3H), 1.35 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.08 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9.02 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7.3, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.01 (dd, J=9.2, 1,8 Гц, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.33 (m, 3H), 3.37 (m, 4H), 2.21 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1.35 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>90 (Пр. 30)</p>	 <p>(<i>S</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>560,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.11 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1,2 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.29 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p>
<p>91 (Пр. 30)</p>	 <p>(<i>R</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>560,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.11 (d, J=3,4 Гц, 1H), 9.00 (t, J=8.92 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1,2 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.29 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.63 (dd, J=16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.35 (m, 3H), 3.41 (m, 4H), 1.35 (d, J=6,7 Гц, 3H)</p>

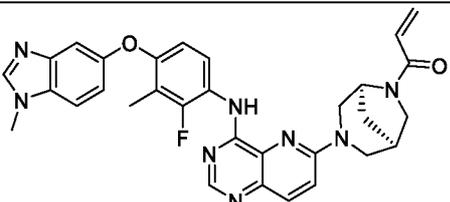
<p>92 (Пр. 30)</p>	 <p>1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,1	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1,1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2,0 Гц, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10,2 Гц, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H)</p>
<p>93 (Пр. 30)</p>	 <p>1-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.13 (m, 1H), 9.00 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.2, 1,1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.42 (dd, J=16.8, 2,0 Гц, 1H), 6.29 (dd, J=16.8, 10,2 Гц, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.65 (m, 1H), 2.13 (m, 4H)</p>
<p>94 (Пр. 30)</p>	 <p>1-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J=16.8, 10,1 Гц, 1H), 6.41 (dd, J=16.9, 2,0 Гц, 1H), 6.29 (d, J=16.8, 10,1 Гц, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H)</p>
<p>95 (Пр. 30)</p>		538,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ</p> <p>9.11 (m, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.23 (s,</p>

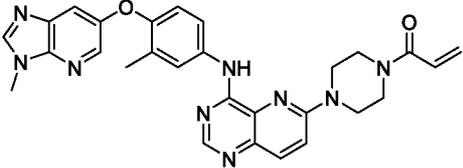
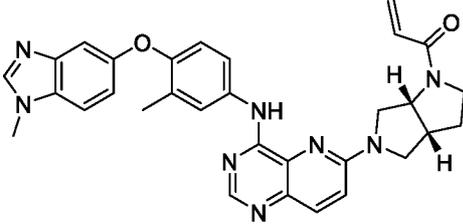
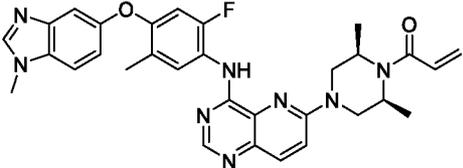
	1-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(4-((4- ([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7- илокси)-2-фтор-3- метилфенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]гептан-2- ил)проп-2-ен-1-он		1H), 7.97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 6.99 (m, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J=16.8, 10,1 Гц, 1H), 6.41 (dd, J=16.9, 2,0 Гц, 1H), 6.29 (d, J=16.8, 10,1 Гц, 1H), 5.73 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.66 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.07 (m, 1H)
96 (Пр. 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3- метилфенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	526,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (m, 1H), 8.81 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0,8 Гц, 1H), 8.02 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.31 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.39 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,8 Гц, 1H), (m, 1H), 3.85 (m, 8H), 2.21 (m, 3H); <i>m/z</i> (ХИАД-положит.) M+1 = 526.2
97 (Пр. 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3- хлорфенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	528,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.73 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (dd, J=7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.27 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.88 (dd, J= 8.8, 2,6 Гц, 1H), 7.31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.27 (d, J=8,8 Гц, 1H), 6.92 (dd, J=7.4, 2,6 Гц, 1H), 6.89 (dd, J=2.6, 0,8 Гц, 1H), 3.88 (m, 8H)
98 (Пр. 30)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3- метилфенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	560,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15 (m, 1H), 9.01 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.23

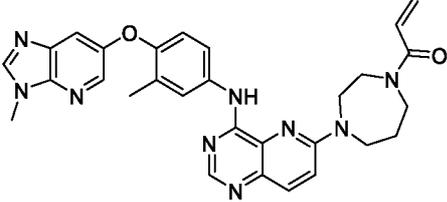
	α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он		(m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.40 (dd, J=16.6, 2,0 Гц, 1H), 5.68 (m, 1H), 3.96 (m, 6H), 3.58 (m, 2H), 2.16 (m, 2H)
99 (Пр. 30)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлорфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	542,2	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9.43 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.45 (m, 3H), 8.12 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.07 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.10 (dd, J=16.6, 2,5 Гц, 1H), 5.65 (dd, J=10.3, 2,5 Гц, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.82 (m, 5H), 3.52 (m, 3H)
100 (Пр. 30)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	540,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 9.12 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (m, 1H), 5.67 (m, 1H), 3.92 (m, 6H), 3.57 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 2H)
101	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$) δ 9.15 (m, 1H), 8.98 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.1, 1,1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1,9 Гц, 1H), 6.21 (dd, J=17.0, 10,3 Гц, 1H), 5.73 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 4.41 (m, 8H)

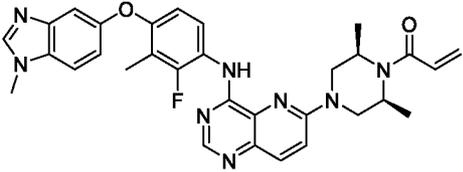
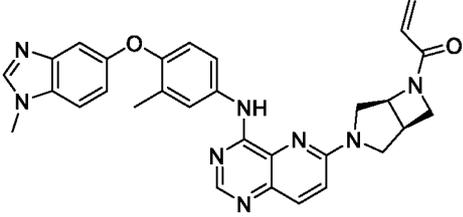
<p>102 (Пр. 33)</p>	 <p>1-((1R,5S)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>564,90</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.68-8.55 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 2,1 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6.61-6.33 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.55-4.08 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77-3.28 (m, 3H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.98-2.71 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 1H).</p>
<p>103 (Пр. 33)</p>	 <p>1-(2,2-диметил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>549,30</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8.61-8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 2,6 Гц, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.12 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2,3 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,6 Гц, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1,7 Гц, 1H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 7H), 2.34 (s, 2H), 1.61 (s, 6H).</p>
<p>104 (Пр. 33)</p>	 <p><i>rac</i>-1-((3aR,6aR)-5-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>547,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.20-9.14 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94-7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 10.8, 9,3 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.76-6.56 (m, 1H), 6.26-6.13 (m, 1H), 5.79-5.66 (m,</p>

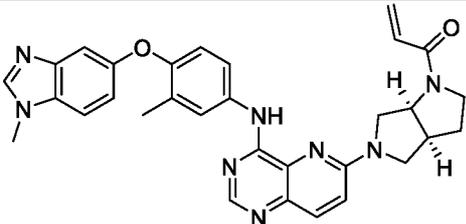
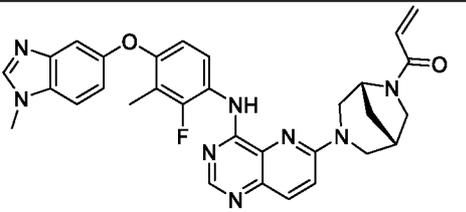
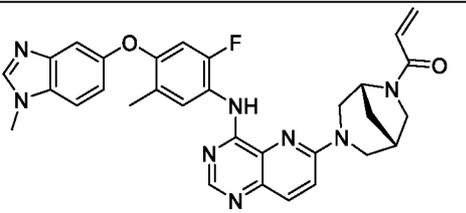
	ил)гексагидропирроло[3,4- <i>b</i>]пиррол-1(2 <i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 4.83-4.49 (m, 1H), 4.21-3.79 (m, 5H), 3.79-3.47 (m, 3H), 3.29-3.00 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.03 (m, 1H), 2.01-1.78 (m, 1H).
105 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	521,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.31 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 2,5 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 9.0, 5,3 Гц, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 2,1 Гц, 1H), 6.99 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.17 (dd, <i>J</i> = 16.7, 2,3 Гц, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.5, 2,3 Гц, 1H), 3.91-3.81 (m, 7H), 3.78-3.67 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).
106 (Пр. 33)	 <p>1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-2,6-диметил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	549,30	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.61-8.56 (m, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 9,3 Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2,3 Гц, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> = 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.76 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.36 (d, <i>J</i> = 12,4 Гц, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 13.3, 4,4 Гц, 2H), 2.35 (s, 2H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6,9 Гц, 6H).
107 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	585,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.12-9.02 (m, 1H), 8.92-8.85 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.03-7.84 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 2H), 7.25-

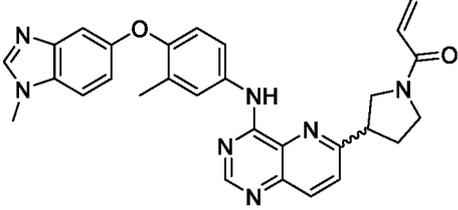
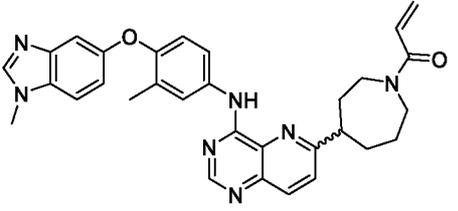
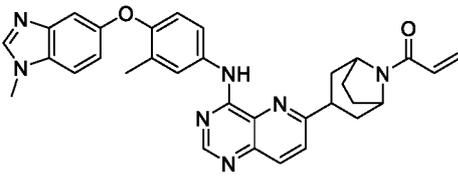
	1-((1 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-3-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он		7.14 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.79 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 6.63-6.28 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 1H), 4.92-4.08 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.78-3.49 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.94-2.72 (m, 1H), 2.28-1.80 (m, 2H).
108 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	535,3	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.20 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92-7.72 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (dt, J = 8.7, 2,1 Гц, 1H), 6.91 (dd, J = 8.7, 1,7 Гц, 1H), 6.81-6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2,4 Гц, 0.5H), 5.85 (d, J = 16,5 Гц, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2,4 Гц, 0.5H), 5.45 (d, J = 11,8 Гц, 0.5H), 4.16-3.95 (m, 2H), 3.93-3.81 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3.51 (dt, J = 18.0, 6,0 Гц, 2H), 2.25 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1.98-1.79 (m, 3H).
109 (Пр. 33)	 <p>1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-дiazебицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98-8.91 (m, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.56-8.47 (m, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.23-7.13 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.66-6.31 (m, 2H), 5.86-5.53 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.63-4.11 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80-3.33 (m, 3H),

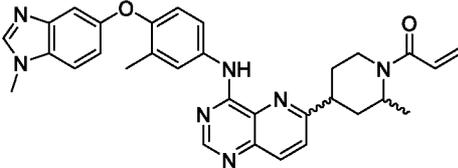
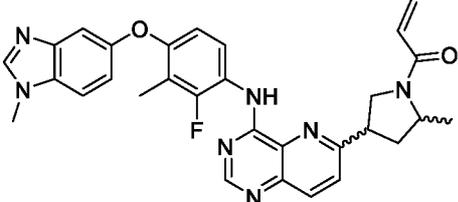
	ил)проп-2-ен-1-он		3.28-3.13 (m, 1H), 2.97-2.73 (m, 1H), 2.32-2.26 (m, 3H), 2.25-2.03 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 1H).
110 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	521,75	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.32 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.94 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.82 (dd, J = 8.7, 2,6 Гц, 1H), 7.61-7.54 (m, 2H), 6.95-6.83 (m, 2H), 6.17 (dd, J = 16.7, 2,3 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.4, 2,3 Гц, 1H), 3.89-3.83 (m, 7H), 3.75-3.71 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).
111 (Пр. 33)	 <p>1-((3<i>aR</i>,6<i>aR</i>)-5-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	547,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.20-9.14 (m, 1H), 8.41-8.36 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.94-7.75 (m, 3H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.21 (dd, J = 10.8, 9,3 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, ¹ H), 6.90 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.76-6.56 (m, 1H), 6.26-6.13 (m, 1H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 1H), 4.22-3.80 (m, 5H), 3.80-3.47 (m, 4H), 3.25-3.03 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21-2.03 (m, 1H), 1.97-1.75 (m, 1H).
112 (Пр. 33)	 <p>1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.88 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,1 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 12,0 Гц,

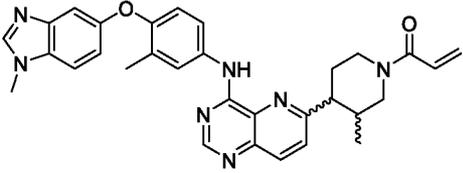
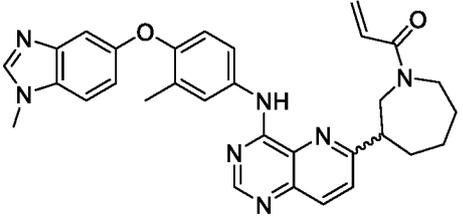
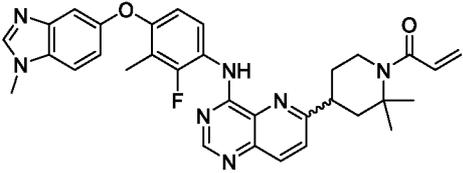
	- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,6- диметилпиперазин-1-ил)проп-2- ен-1-он		1H), 6.63 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.38 (dd, J = 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 13.4, 4,4 Гц, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6,9 Гц, 6H).
113 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3H- имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2 -<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-1,4- дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	556,15	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8.34 (dd, J = 8.7, 2,6 Гц, 1H), 8.31-8.26 (m, 1H), 7.99-7.86 (m, 2H), 7.70 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7.46 (t, J = 9,6 Гц, 1H), 7.17 (dd, J = 8.9, 1,2 Гц, 1H), 6.72 (ddd, J = 26.8, 16.7, 10,4 Гц, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2,4 Гц, 0.5H), 5.84 (d, J = 16,8 Гц, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2,4 Гц, 0.5H), 5.44 (d, J = 10,7 Гц, 0.5H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.89-3.84 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3.51 (dt, J = 18.4, 6,0 Гц, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H).
114 (Пр. 33)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((3-метил-3H- имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2 -<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-1,4- дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	536,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.24-9.18 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 8.26- 8.21 (m, 1H), 7.92-7.74 (m, 3H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.81-6.63 (m, 1H), 6.10 (dd, J = 16.6, 2,4 Гц, 0.5 H), 5.84 (dd, J = 16.7, 2,1 Гц, 0.5H), 5.65 (dd, J = 10.4, 2,4 Гц, 0.5H), 5.45 (d, J = 10,7 Гц, 0.5H), 4.14-3.95 (m,

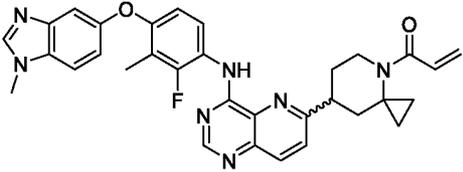
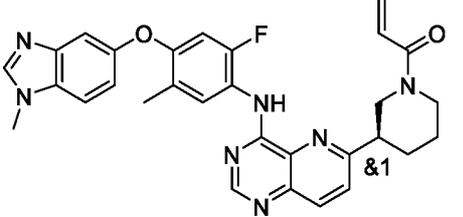
			2H), 3.91-3.81 (m, 5H), 3.77 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 3.51 (dt, J = 17.9, 6,0 Гц, 3H), 2.32-2.27 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 2H).
115 (Пр. 33)	 <p>1-((2<i>S</i>,6<i>R</i>)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.99 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8.61-8.54 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2,3 Гц, 1H), 6.78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 13.4, 4,4 Гц, 2H), 2.29 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 1.41 (d, J = 6,8 Гц, 6H).
116 (Пр. 33)	 <p>1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	533,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.30-9.24 (m, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J = 9.2, 8,0 Гц, 1H), 7.08 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 4,9 Гц, 1H), 6.51 (dd, J = 16.9, 10,3 Гц, 0.5H), 6.27 (dd, J = 17.0, 10,2 Гц, 0.5H), 6.13 (ddd, J = 21.0, 16.9, 2,2 Гц, 1H), 5.81-5.57 (m, 0.5H), 5.25-5.18 (m, 0.5H), 5.01-4.93 (m, 0.5H), 4.50-4.26 (m, 2.5H), 4.15-4.07 (m, 0.5H), 3.92 (d, 0.5H), 3.83 (s, 3H), 3.59 (dd, J = 10.2,

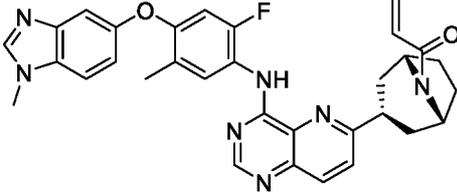
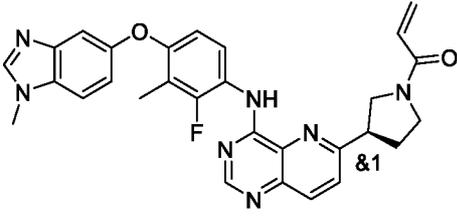
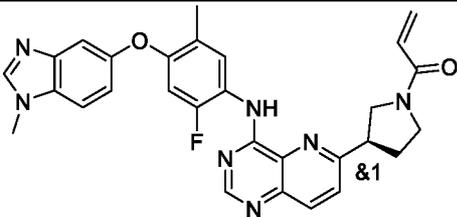
			3,7 Гц, 0.5H), 3.42-3.23 (m, 3H), 2.25 (s, 3H).
117 (Пр. 33)	 <p>1-((3<i>aS</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	547,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.19 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.98-7.69 (m, 3H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.28-6.82 (m, 4H), 6.79-6.51 (m, 1H), 6.32-6.07 (m, 1H), 5.86-5.57 (m, 1H), 4.88-4.48 (m, 1H), 4.25-3.52 (m, 8H), 2.33-1.66 (m, 4H).
118 (Пр. 33)	 <p>1-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.96-8.92 (m, 1H), 8.61-8.44 (m, 2H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,1 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.66-6.33 (m, 2H), 5.82-5.60 (m, 1H), 4.84-4.83 (m, 1H), 4.57-4.12 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79-3.50 (m, 2H), 3.38 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3.28-3.12 (m, 1H), 2.98-2.75 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.26-2.03 (m, 1H), 2.02-1.81 (m, 1H).
119 (Пр. 33)	 <p>1-((1<i>S</i>,5<i>R</i>)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,3	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.67-8.57 (m, 2H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.7, 2,1 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6.61-6.31 (m, 2H), 5.79-5.61 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.54-4.25 (m,

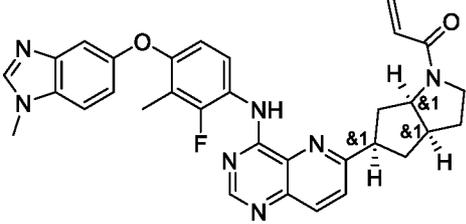
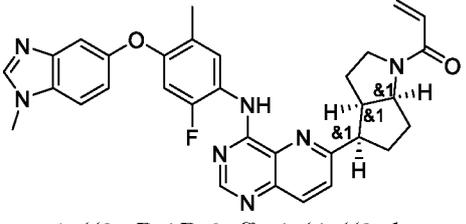
	- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6- диазабицикло[3.2.1]октан-6- ил)проп-2-ен-1-он		2H), 3.86 (s, 3H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.26-3.07 (m, 1H), 2.91-2.73 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25-2.01 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H).
120 (Пр. 34)	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	506,3	¹ H ЯМР δ 1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.71 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.97-7.72 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2,1 Гц, 1H), 6.90 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.69 (ddd, J = 29.4, 16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.18 (dd, J = 16.7, 2,3 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 2,2 Гц, 1H), 4.10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4.05-3.60 (m, 6H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).
121 (Пр. 34)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	534,20	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.78-9.70 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.6, 2,1 Гц, 1H), 7.94-7.75 (m, 3H), 7.57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.93-6.72 (m, 2H), 6.15 (ddd, J = 16.6, 5.3, 2,5 Гц, 1H), 5.78-5.63 (m, 1H), 4.42-4.28 (m, 1H), 3.96-3.44 (m, 7H), 2.26 (s, 3H), 2.23-1.64 (m, 6H).
122 (Пр. 35)	 <p>1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-</p>	546,30	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.78-9.64 (m, 1H), 8.63-8.57 (m, 1H), 8.24-7.97 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2,6 Гц,

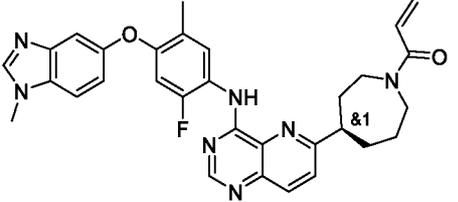
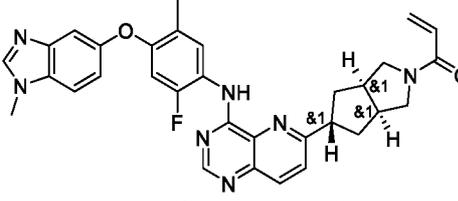
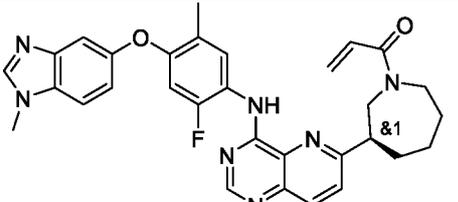
	бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 7.57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.95-6.86 (m, 1H), 6.84-6.71 (m, 1H), 6.26-6.15 (m, 1H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.77-4.45 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.70-3.58 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 8H)
123 (Пр. 35)	 <p>1-(2-метил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	533,90	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04-8.97 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.11 (dd, J = 8.6, 1,5 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.75-7.66 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2,1 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.72-6.58 (m, 1H), 6.44-6.26 (m, 1H), 5.80-5.64 (m, 1H), 5.30-3.93 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.49-3.35 (m, 1H), 3.28-2.94 (m, 1H), 2.42-1.74 (m, 7H), 1.51-1.20 (m, 3H).
124 (Пр. 35)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,30	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9.37-9.14 (m, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.56-8.30 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8,5 Гц, 3H), 7.07 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.63-6.31 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.65-3.90 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.64 (m, 1H), 2.96-2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27-1.97 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 3H).

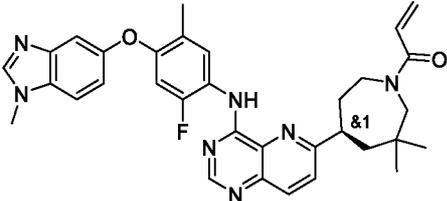
<p>125 (Пр. 35)</p>	 <p>1-((3<i>RS</i>,4<i>R</i>[*])-3-метил-4-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>534,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.03-8.97 (m, 1H), 8.77-8.71 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.65-7.48 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.86-6.48 (m, 1H), 6.39-6.29 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 5.08-4.56 (m, 1H), 4.38-3.94 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.61-3.06 (m, 2H), 3.01-2.69 (m, 1H), 2.64-2.25 (m, 6H), 2.12-1.82 (m, 1H), 0.92-0.63 (m, 3H).</p>
<p>126 (Пр. 35)</p>	 <p>1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>534,30</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.34-8.88 (m, 1H), 8.77-8.71 (m, 1H), 8.16-8.06 (m, 1H), 7.93-7.53 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.69-6.60 (m, 1H), 6.45-6.38 (m, 1H), 5.77-5.68 (m, 1H), 4.35-4.05 (m, 1H), 3.96-3.58 (m, 5H), 3.57-3.19 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.23-1.46 (m, 7H).</p>
<p>127 (Пр. 35)</p>	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>566,30</p>	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2,0 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10,5 Гц, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1,6 Гц, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1,5 Гц, 1H), 3.97-3.79 (m, 4H), 3.47 (ddd, J = 13.6, 8.7, 3,8</p>

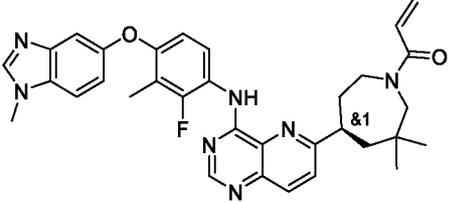
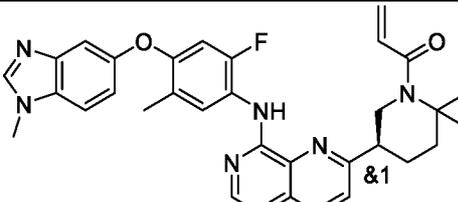
			Гц, 1H), 3.35 (ddt, J = 13.0, 9.7, 4,8 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.16-2.05 (m, 2H), 1.85 (dd, J = 13.8, 2,7 Гц, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).
128 (Пр. 35)	 <p>1-(7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,30	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.98-6.89 (m, 1H), 6.75 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6.41 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 5.74 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 2.33-2.29 (m, 3H), 2.14-2.08 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 1H), 1.54-1.33 (m, 3H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.86-0.74 (m, 2H).
129 (Пр. 37)	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10.28-9.35 (m, 1H), 9.07-8.66 (m, 2H), 8.66-8.46 (m, 1H), 8.41-8.10 (m, 1H), 7.84-7.65 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.47-7.33 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.77-6.68 (m, 1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.42-6.08 (m, 1H), 5.76-5.60 (m, 1H), 4.80-4.16 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.85-3.43 (m, 2H), 3.37-2.80 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.23-2.11 (m, 1H), 2.05-1.83 (m, 1H).

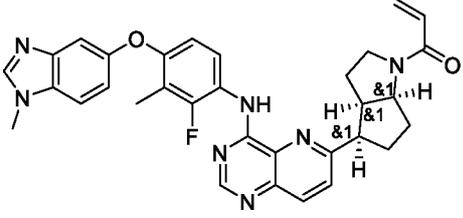
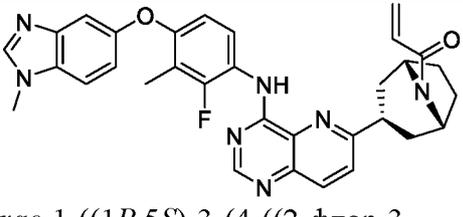
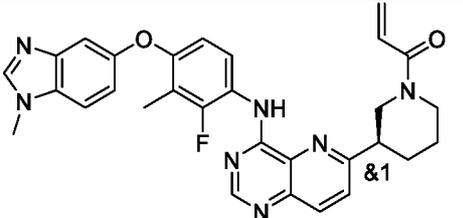
<p>130 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.53-9.37 (m, 1H), 8.86-8.78 (m, 1H), 8.72-8.47 (m, 1H), 8.44-8.28 (m, 1H), 7.84-7.65 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.83-6.72 (m, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 6.49-6.34 (m, 1H), 5.83-5.66 (m, 1H), 5.04-4.78 (m, 1H), 4.61-4.36 (m, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 4,6 Гц, 3H), 3.71-3.23 (m, 1H), 2.74-2.39 (m, 1H), 2.32 (s, 4H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 3H).
<p>131 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	524,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.44 (td, <i>J</i> = 9.0, 4,8 Гц, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7,0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H) 7.67 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4,6 Гц, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.75 (ddd, <i>J</i> = 9.0, 3.5, 1,7 Гц, 1H), 6.55 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.0, 4,6 Гц, 1H), 6.43 (dt, <i>J</i> = 16.8, 2,4 Гц, 1H), 5.73 (dt, <i>J</i> = 10.0, 2,4 Гц, 1H), 4.24-4.09 (m, 1H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83-3.64 (m, 1H), 2.60-2.43 (m, 2H), 2.38-2.18 (m, 4H).
<p>132 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	524,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.84-8.77 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 8.6, 7,1 Гц, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 8.6, 5,0 Гц, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.10-7.03 (m,

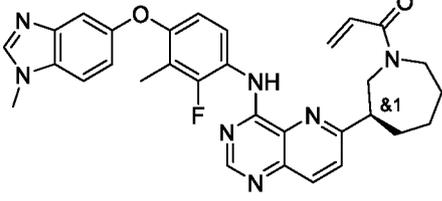
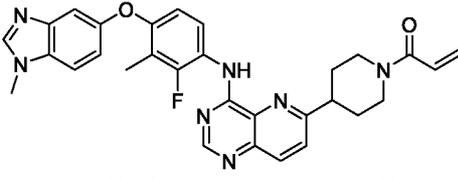
	бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 6.72-6.64 (m, 1H), 6.51 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 10.1, 4,3 Гц, 1H), 6.40 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 2.3, 1,1 Гц, 1H), 5.70 (dd, <i>J</i> = 10.1, 2,3 Гц, 1H), 4.20-4.06 (m, 1H), 4.04-3.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85-3.62 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.35-2.23 (m, 1H).
133 (Пр. 37)	 <p><i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,5<i>R</i>,6<i>aR</i>)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.38-9.28 (m, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.54-8.43 (m, 1H), 8.12-8.03 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.61-6.32 (m, 2H), 5.73-5.63 (m, 1H), 4.75-4.42 (m, 1H), 4.19-3.96 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 1H), 3.63-3.43 (m, 1H), 3.08-2.67 (m, 2H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.30 (d, <i>J</i> = 2,2 Гц, 3H), 2.24-1.85 (m, 4H).
134 (Пр. 37)	 <p><i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,4<i>R</i>,6<i>aS</i>)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.27-9.21 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1,5 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.57-6.32 (m, 2H), 5.74-5.61 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.39-3.17 (m, 1H), 2.57-2.26 (m, 4H), 2.23-2.07 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.79-1.50 (m, 2H).

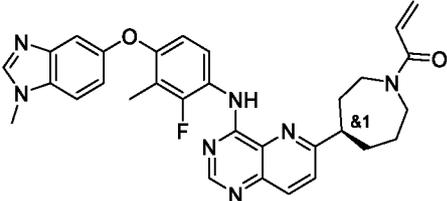
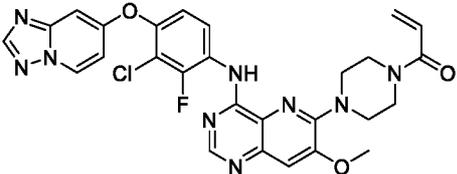
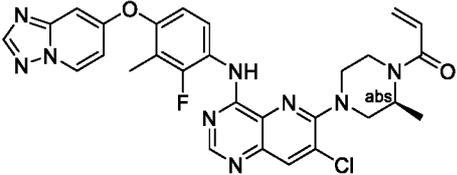
<p>135 (Пр. 36)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.42-9.19 (m, 1H), 8.75 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8.50 (td, J = 9.1, 7,0 Гц, 1H), 8.13 (dd, J = 16.5, 8,6 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 42.0, 8,6 Гц, 1H), 7.35 (dt, J = 5.8, 2,2 Гц, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.71-6.61 (m, 1H), 6.48-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.59-3.48 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.31 (t, J = 2,0 Гц, 3H), 2.23-1.95 (m, 3H), 1.95-1.76 (m, 1H).</p>
<p>136 (Пр. 36)</p>	 <p>1-((3<i>aR</i>,5<i>s</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.32-9.15 (m, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.62-8.55 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.89-7.85 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 6.38-6.28 (m, 1H), 5.72-5.59 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.76-3.43 (m, 5H), 3.17-2.78 (m, 2H), 2.54-2.23 (m, 6H), 2.17-1.76 (m, 3H).</p>
<p>137 (Пр. 36)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	<p>¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.37-9.14 (m, 1H), 8.82-8.77 (m, 1H), 8.63-8.55 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.78-7.60 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.73-6.59 (m, 2H), 6.51-6.32 (m, 1H), 5.87-5.60</p>

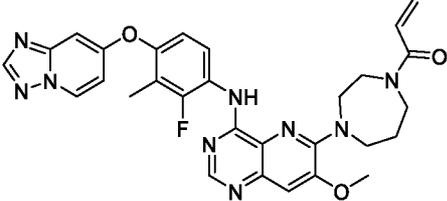
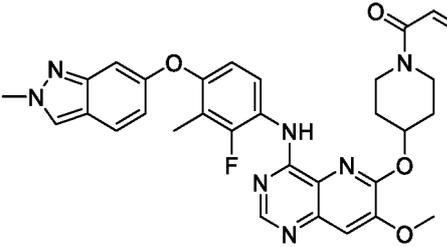
	ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он		(m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.91-3.68 (m, 4H), 3.55-3.37 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 1H), 2.40-2.35 (m, 3H), 2.17-1.93 (m, 4H), 1.93-1.74 (m, 1H).
138 (Пр. 36)	 <p>1-((3<i>aR</i>,5<i>s</i>,6<i>aS</i>)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.55-6.46 (m, 1H), 6.44-6.34 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 4.07-3.82 (m, 5H), 3.79-3.41 (m, 3H), 3.15-2.86 (m, 1H), 2.61-2.21 (m, 5H), 2.16-1.80 (m, 3H).
139 (Пр. 36)	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,3-диметилазепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	580,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.24 (s, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.61-8.51 (m, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2,6 Гц, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3,3 Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 1H), 6.75-6.60 (m, 2H), 6.39 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 8.6, 2,1 Гц, 1H), 5.72 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 4.8, 2,1 Гц, 1H), 3.97-3.88 (m, 4H), 3.88-3.68 (m, 2H), 3.59-3.33 (m, 1H), 3.32-3.16 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32-2.06 (m, 2H), 1.98-1.62 (m, 4H), 1.11 (d, <i>J</i> = 3,3 Гц, 3H), 1.06 (d, <i>J</i> = 7,4 Гц, 3H).

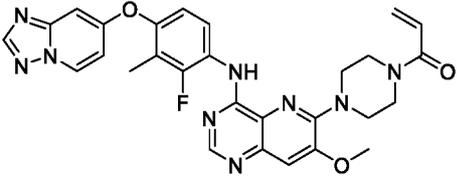
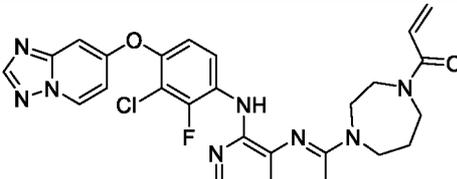
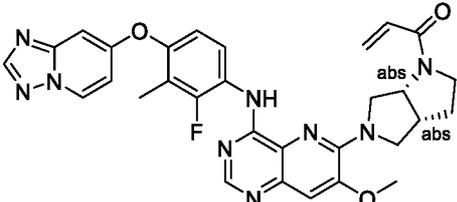
<p>140 (Пр. 36)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,3-диметилазепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	580,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.31 (s, 1H), 8.76-8.70 (m, 1H), 8.52-8.42 (m, 1H), 8.10 (dd, <i>J</i> = 8.6, 6,1 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4,6 Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.80-6.62 (m, 2H), 6.41 (ddd, <i>J</i> = 16.8, 7.3, 2,1 Гц, 1H), 5.74 (ddd, <i>J</i> = 10.0, 7.3, 2,1 Гц, 1H), 3.99-3.67 (m, 5H), 3.60-3.35 (m, 1H), 3.33-3.17 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 5H), 2.27-2.04 (m, 1H), 1.98-1.66 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 2,6 Гц, 3H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6,0 Гц, 3H).
<p>141 (Пр. 36)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.26 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 9,0 Гц, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8,6 Гц, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.09 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 11,8 Гц, 1H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 16.9, 10,5 Гц, 1H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 16.9, 1,8 Гц, 1H), 5.53 (dd, <i>J</i> = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.01 (dd, <i>J</i> = 14.2, 4,7 Гц, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 14.2, 10,0 Гц, 1H), 3.37-3.25 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 2H), 1.98-1.73 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

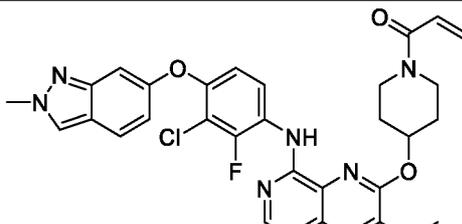
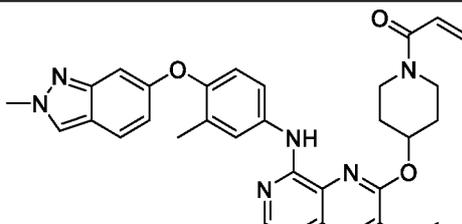
<p>142 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-1-((3<i>aR</i>,4<i>R</i>,6<i>aS</i>)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[<i>b</i>]пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>564,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.39-9.34 (m, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58-8.47 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.68-6.28 (m, 2H), 5.75-5.64 (m, 1H), 4.81-4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.43-3.17 (m, 1H), 2.56-2.28 (m, 4H), 2.27-2.08 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 1H), 1.84-1.59 (m, 2H).</p>
<p>143 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>564,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.40-9.18 (m, 1H), 8.86-8.62 (m, 1H), 8.61-8.36 (m, 1H), 8.19-7.96 (m, 1H), 7.84-7.56 (m, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.82-6.71 (m, 1H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.75 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2,2 Гц, 1H), 5.03-4.80 (m, 1H), 4.67-4.43 (m, 1H), 3.86 (d, <i>J</i> = 0,9 Гц, 3H), 3.68-3.25 (m, 1H), 2.79-2.58 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.31 (dd, <i>J</i> = 4.1, 2,2 Гц, 4H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.13-2.06 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 1H).</p>
<p>144 (Пр. 37)</p>	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиррол-1(2<i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>538,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.78-9.33 (m, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.61-8.06 (m, 2H), 7.75-7.63 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 2H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8,8 Гц, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 6.70-6.58 (m, 1H), 6.30 (t, <i>J</i> = 15,4 Гц, 1H), 5.71 (dd, <i>J</i> =</p>

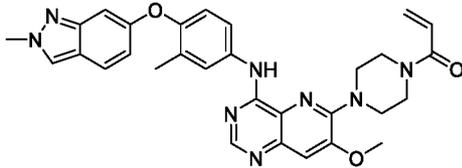
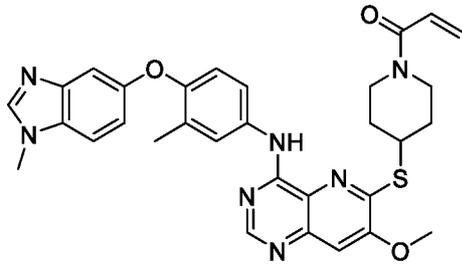
	ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		10.6, 1,9 Гц, 1H), 4.80-4.26 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.69-3.35 (m, 2H), 3.28-2.76 (m, 2H), 2.29 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2.18-1.89 (m, 2H), 1.89-1.61 (m, 2H).
145 (Пр. 36)	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.43-9.19 (m, 1H), 8.75 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 8.50 (td, $J = 9,1, 7,0$ Гц, 1H), 8.13 (dd, $J = 16,5, 8,6$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 42,0, 8,6$ Гц, 1H), 7.35 (dt, $J = 5,8, 2,2$ Гц, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.49-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.55-4.46 (m, 1H), 4.31-4.14 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.31 (t, $J = 2,0$ Гц, 3H), 2.23-1.95 (m, 3H), 1.95-1.77 (m, 1H).
146 (Пр. 37)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.46 (t, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8.13 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.07 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Гц, 1H), 6.79-6.73 (m, 1H), 6.68 (dd, $J = 16,9, 10,6$ Гц, 1H), 6.33 (dd, $J = 16,9, 2,0$ Гц, 1H), 5.73 (dd, $J = 10,6, 2,0$ Гц, 1H), 4.91-4.83 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 1H), 3.21 (tt, $J = 11,7, 3,8$ Гц, 1H), 2.95-2.84 (m,

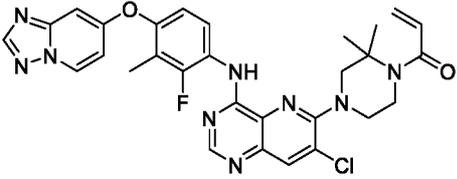
			1H), 2.31 (d, $J = 2,2$ Гц, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.05-1.85 (m, 2H).
147 (Пр. 37)	 <p><i>rac</i>-(<i>R</i>)-1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 8.52-8.40 (m, 1H), 8.09 (dd, $J = 8,6, 5,2$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.76 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6.66 (ddd, $J = 16,9, 10,4, 6,8$ Гц, 1H), 6.41 (ddd, $J = 16,9, 6,8, 2,0$ Гц, 1H), 5.74 (dt, $J = 10,4, 2,0$ Гц, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.85-3.52 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.38-2.21 (m, 4H), 2.20-2.06 (m, 3H), 2.02-1.80 (m, 2H).
148 (Пр. 38)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	576,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.01-8.92 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 6,9, 1,3$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Гц, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.66 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 1H), 6.37 (dd, $J = 16,9, 1,9$ Гц, 1H), 5.78 (dd, $J = 10,5, 1,9$ Гц, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.74-3.67 (m, 4H).
149 (Пр. 39)	 <p>(<i>S</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-</p>	574,1	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.98 (dd, $J = 7,4, 0,7$ Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.06 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J = 8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7.07 (dd, $J = 7,5, 2,6$ Гц,

	метилфенил)амино)-7-хлорпиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 6.93 (dd, $J = 2.7, 0.7$ Гц, 1H), 6.87 (dd, $J = 16.7, 10.5$ Гц, 1H), 6.16 (dd, $J = 16.7, 2.4$ Гц, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.5, 2.4$ Гц, 1H), 4.88-4.23 (m, 2H), 4.10-3.97 (m, 2H), 3.64-3.54 (m, 1H), 3.15 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 2.0$ Гц, 3H).
150 (Пр. 38)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	570,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.92 (dd, $J = 18.9, 3.7$ Гц, 1H), 8.87-8.78 (m, 1H), 8.61 (d, $J = 1.2$ Гц, 1H), 8.50 (dt, $J = 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.99 (dt, $J = 9.1, 2.5$ Гц, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.67-6.55 (m, 1H), 6.47-6.19 (m, 1H), 5.78-5.62 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.04-3.90 (m, 8H), 3.67 (t, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.60 (t, $J = 6.3$ Гц, 1H), 2.20 (t, $J = 2.6$ Гц, 3H), 2.16-2.08 (m, 2H).
151 (Пр. 40)	 <p>1-(4-((4-((2-фтор-3-метил-4-((2-метил-2<i>H</i>-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	583,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.71 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.61 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 9.0, 0.7$ Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Гц, 1H), 6.31 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Гц, 1H), 5.59-5.50 (m, 1H), 4.18-4.14 (m, 4H), 4.03-3.99 (m, 4H), 3.62-3.58 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 5H), 2.07-1.94 (m, 2H).

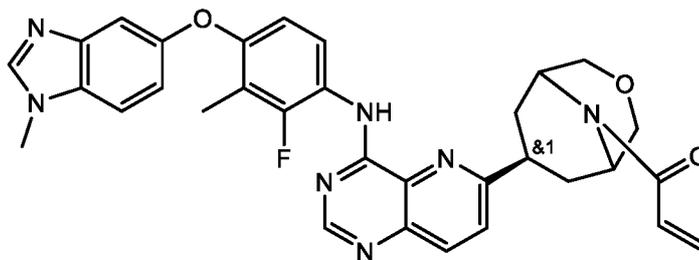
<p>152 (Пр. 38)</p>	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>556,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.95 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.79 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).</p>
<p>153 (Пр. 38)</p>	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>590,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.98 (q, J = 9,6 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10-7.92 (m, 1H), 7.59-7.35 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.42-6.21 (m, 1H), 5.76-5.62 (m, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 4.06-3.98 (m, 3H), 3.98-3.88 (m, 5H), 3.74-3.55 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H).</p>
<p>154 (Пр. 38)</p>	 <p>1-((3aR,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидропирроло[3,4-а]пирролин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>582,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.92-8.86 (m, 1H), 8.86-8.72 (m, 1H), 8.59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.95-6.85 (m, 2H), 6.58-6.36 (m, 2H), 5.83-5.68 (m, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 4.26-4.14 (m, 2H), 4.12-3.92 (m, 4H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.25-3.01 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.17-</p>

	<i>b</i>]пиррол-1(2 <i>H</i>)-ил)проп-2-ен-1-он		1.84 (m, 1H).
155 (Пр. 42)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	555,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.17-9.01 (m, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.13-7.00 (m, 1H), 6.94-6.80 (m, 3H), 6.51 (dd, J = 16.8, 1,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 10,3 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.3, 1,6 Гц, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 2H), 3.38-3.33 (m, 1H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.61-1.53 (m, 2H).
156 (Пр. 40)	 <p>1-(4-((4-((3-хлор-2-фтор-4-((2-метил-2<i>H</i>-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)-7-метоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	604,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.74 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.70 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7.01-6.87 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.31 (dd, J = 16.9, 1,9 Гц, 1H), 5.76-5.69 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 4H), 4.04-3.91 (m, 4H), 3.67-3.59 (m, 2H), 2.25-2.21 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 2H).
157 (Пр. 40)	 <p>1-(4-((7-метокси-4-((3-метил-4-((2-метил-2<i>H</i>-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,3	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.96-6.87 (m, 1H), 6.63 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8,

	- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)окси)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		1,9 Гц, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 2,0 Гц, 1H), 5.63-5.55 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.00-3.78 (m, 4H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18-1.95 (m, 4H).
158	 <p>1-(4-(7-метокси-4-((3-метил-4-((2-метил-2<i>H</i>-индазол-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,3	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5, 2,8 Гц, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 0,8 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.98-6.87 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.6, 1,9 Гц, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).
159 (Пр. 38)	 <p>1-(4-((7-метокси-4-((3-метил-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)тио)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	582,3	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 2.8, 0,8 Гц, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 2,7 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 8.7, 0,6 Гц, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.94 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.61 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.71 (dd, J = 10.6, 1,9 Гц, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.37-2.26 (m, 5H), 1.90 (dtd, J = 13.1, 9.1, 3,7 Гц, 2H), 1.71-1.35 (m, 4H).

160 (Пр. 38)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)-7-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	588,3	$^1\text{H ЯМР}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 9.01 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8.79 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.51 (d, $J = 7,4$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 9.1, 1,7$ Гц, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 16.8, 10,5$ Гц, 1H), 6.25 (dd, $J = 16.8, 1,8$ Гц, 1H), 5.67 (dd, $J = 10.5, 1,9$ Гц, 1H), 3.89-3.82 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.20 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1.65 (s, 6H).
-----------------	---	-------	--

Пример 161



1-(7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В пробирку для работы под давлением, содержащую 6-хлор- N -(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2- d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,23 ммоль), загружали *трет*-бутил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоксилат (121 мг, 0,345 ммоль), диоксан (2,3 мл), 2М водный $k\text{-carb}$ (0,345 мл, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (26,6 мг, 0,023 ммоль). Смесь продували аргоном в течение нескольких минут, и пробирку герметизировали. Смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь затем разбавляли смесью EtOAc/вода, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После колоночной хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили *трет*-бутил-7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоксилат (91,3 мг, 64%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 624,30$.

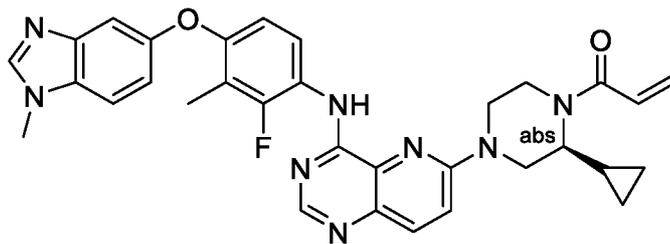
Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-7-(4-

((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нон-6-ен-9-карбоксилат (91,3 мг, 0,146 ммоль), загружали метанол (1,5 мл), формиат аммония (92,3 мг, 1,46 ммоль) и 10% Pd/C (90 мг). Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 75°C в течение 1,5 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали через фильтр Acrodisc, присоединенный к концу шприца, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт переносили в смесь EtOAc/10%-ный водный карбонат калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (61 мг, 67%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 626,35$.

Стадия С: TFA (0,22 г, 20 экв., 1,9 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата (61 мг, 97 мкмоль) в DCM (1 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (43,1 мг, 84%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 526,30$.

Стадия D: Акрилоилхлорид (5,9 мг, 0,8 экв., 65 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-(3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (43 мг, 1 экв., 82 мкмоль) и DIEA (21 мг, 2 экв., 0,16 ммоль) в DCM (0,8 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили 1-(7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)проп-2-ен-1-он (45 мг, 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.35-9.27 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.50-8.39 (m, 1H), 8.11 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.70-6.57 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 5.85-5.76 (m, 1H), 5.02-4.77 (m, 1H), 4.64-4.05 (m, 2H), 4.02-3.56 (m, 7H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 5H). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 580,35$.

Пример 162



(S)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

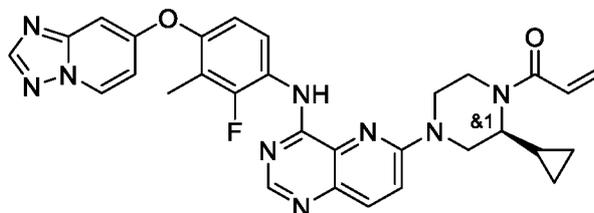
Стадия А: *трет*-Бутил-(S)-2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилат (59 мг, 1,5 экв., 0,26 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (75 мг, 1 экв., 0,17 ммоль) и DIEA (67 мг, 3 экв., 0,52 ммоль) в DMSO (1,7 мл) при 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. После флэш-хроматографии получили *трет*-бутил-(S)-2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилат (67 мг, 62%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 625,30.

Стадия В: TFA (0,24 г, 20 экв., 2,1 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(S)-2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (67 мг, 1 экв., 0,11 ммоль) в DCM (1,1 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (35,5 мг, 63%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 525,30.

Стадия С: Акрилоилхлорид (4,9 мг, 0,8 экв., 54 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор (S)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (36 мг, 1 экв., 68 мкмоль) и DIEA (26 мг, 3 экв., 0,20 ммоль) в DCM (0,8 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии получили (S)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-

d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (21,8 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.68-8.42 (m, 2H), 7.97 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.06 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Гц, 1H), 6.77 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 16,4$ Гц, 1H), 5.76 (d, $J = 10,6$ Гц, 1H), 4.88-2.89 (m, 7H), 3.85 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.40-1.16 (m, 1H), 0.74-0.30 (m, 4H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 579,30$.

Пример 163



rac-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

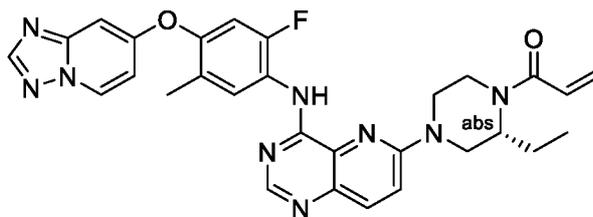
Стадия А: *трет*-Бутил-2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилат (132 мг, 2 экв., 585 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин HCl (134 мг, 1 экв., 292 мкмоль) и DIEA (151 мг, 4 экв., 1,17 ммоль) в DMSO (3 мл) при 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом/водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии получили *rac-трет*-бутил-(*R*)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилат продукт (106 мг, 59%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 612,30$.

Стадия В: TFA (395 мг, 20 экв., 3,47 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилата (106 мг, 1 экв., 173 мкмоль) в DCM (1,7 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным *k*-carb, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rac-N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (79 мг, 89%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 512,20$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (6,49 мг, 1 экв., 71,7 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-

метилфенил)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (36,7 мг, 1 экв., 71,7 мкмоль) и DIEA (27,8 мг, 3 экв., 215 мкмоль) в DCM (0,7 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили *rac*-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (24,6 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.11 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0,7 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 16.7, 1,5 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.60-4.55 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3,6 Гц, 1H), 3.19 (td, J = 12.7, 3,5 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.43-1.17 (m, 1H), 0.77-0.36 (m, 4H). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 566,20.

Пример 164



(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-

метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

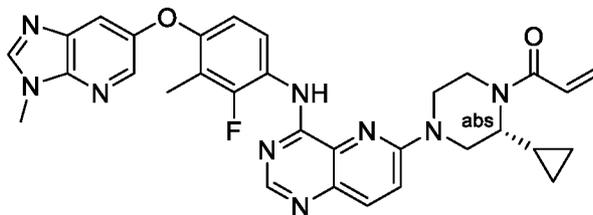
Стадия А: *трет*-Бутил-(R)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (76 мг, 2 экв., 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (75 мг, 1 экв., 0,18 ммоль) и DIEA (92 мг, 4 экв., 0,71 ммоль) в DMSO (1,7 мл) при 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой/рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилат (74 мг, 69%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 600,30.

Стадия В: TFA (0,42 г, 30 экв., 3,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-карбоксилата (74 мг, 1 экв., 0,12 ммоль) в DCM (1,2 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли

EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(3-этилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (62 мг, 100%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 500,30$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (11 мг, 1 экв., 0,12 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(3-этилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (62 мг, 1 экв., 0,12 ммоль) и DIEA (48 мг, 3 экв., 0,37 ммоль) в DCM (1,2 мл) при 0°C в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (41,5 мг, 60%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 8.89 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 6.6, 1,6$ Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, $J = 11,1$ Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 16.7, 10,5$ Гц, 1H), 6.38 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5.77 (dd, $J = 10.5, 1,8$ Гц, 1H), 5.04-3.79 (m, 4H), 3.68-2.98 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.76 (s, 2H), 0.98 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 554,30$.

Пример 165



(R)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

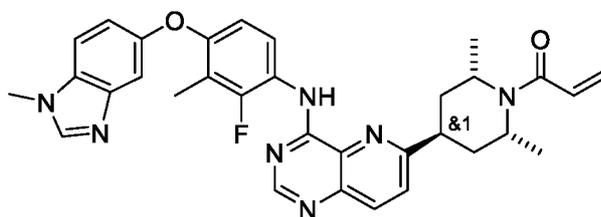
Стадия А: *трет*-Бутил-(R)-2-циклопропилпиперазин-1-карбоксилата гидрохлорид (90 мг, 2 экв., 0,34 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (75 мг, 1 экв., 0,17 ммоль) и DIEA (89 мг, 4 экв., 0,69 ммоль) в DMSO (1,7 мл) при 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом/водой, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили *трет*-бутил-(R)-2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиримидин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-

ил)пиперазин-1-карбоксилат (48,3 мг, 45%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 626,35$.

Стадия В: TFA (264 мг, 30 экв., 2,32 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(*R*)-2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (48,3 мг, 1 экв., 77,2 мкмоль) в DCM (0,8 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (*R*)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (34,5 мг, 85%). Это вещество переносили напрямую на следующую стадию.

Стадия С: Акрилоилхлорид (5,94 мг, 1 экв., 65,6 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор (*R*)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (34,5 мг, 1 экв., 65,6 мкмоль) и DIEA (25,5 мг, 3 экв., 197 мкмоль) в DCM (0,7 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили (*R*)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (24,4 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.03-8.98 (m, 1H), 8.66-8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.76 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5.76 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 5.02-3.00 (m, 7H), 3.94 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45-1.13 (m, 1H), 0.77-0.33 (m, 4H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 580,30$.

Пример 166



1-((2*R*,4*SR*,6*S*)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: Содержащиеся в сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[2-(2-пиридинил-*kN*)фенил-*kC*]иридия(III) гексафторфосфат (1,6 мг, 1,7

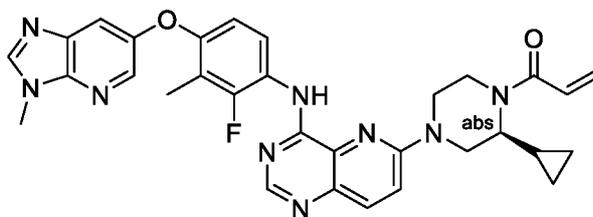
мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (4,2 мг, 8,6 мкмоль), хинуклидин (26 мг, 0,23 ммоль), фталимид (3,8 мг, 0,026 ммоль) и 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль) переносили в DMA (1 мл). В отдельный сосуд объемом 8 мл добавляли 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (95 мг, 0,24 ммоль), *трет*-бутил-(2S,4r,6R)-4-гидрокси-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат (53 мг, 0,23 ммоль) и сухой МТВЕ (1 мл) под азотом. После 1 минуты перемешивания добавляли пиридин (19 мкл, 0,23 ммоль), и смесь перемешивали интенсивно в течение 5 минут. Эту смесь переносили в шприц и фильтровали через Acrodisc в первый сосуд. Этот сосуд закрывали, продували азотом в течение нескольких минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в фотореакторе в течение 4 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Смесь разбавляли EtOAc, промывали несколько раз рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили *трет*-бутил-(2R,4SR,6S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат (32 мг, 45%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 612,40.

Стадия В: TFA (0,17 г, 30 экв., 1,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(2R,4SR,6S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилата (30 мг, 1 экв., 49 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 20°C в течение 5 часов. Смесь затем разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-((2R,4SR,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (24 мг, 96%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 512,30.

Стадия С: Акрилоилхлорид (3,4 мг, 0,8 экв., 38 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-((2R,4SR,6S)-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (24 мг, 1 экв., 47 мкмоль) и DIEA (18 мг, 3 экв., 0,14 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH-DCM) получили 1-((2R,4SR,6S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (12 мг, 45%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.42-9.25 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56-8.43 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.80-6.62 (m, 2H), 6.43-6.31 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 5.21-4.32 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.68-2.99 (m, 1H), 2.57-1.90 (m, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.54-1.38 (m, 6H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 566,30$. Это вещество представляло собой диастереомеры в соотношении 6:1.

Пример 167



(S)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: (S)-2-Циклопропилпиперазина гидрохлорид (86 мг, 2,5 экв., 0,43 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (75 мг, 1 экв., 0,17 ммоль) и DIEA (0,11 г, 5 экв., 0,86 ммоль) в DMSO (1,7 мл) при 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали рассолом/водой, затем 10% водным k-carb (2X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (DCM to 20% MeOH/DCM) получили (S)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (34,3 мг, 38%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 526,20$.

Стадия В: Акрилоилхлорид (5,91 мг, 1 экв., 65,3 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор (S)-6-(3-циклопропилпиперазин-1-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (34,3 мг, 1 экв., 65,3 мкмоль) и DIEA (25,3 мг, 3 экв., 196 мкмоль) в DCM (0,7 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили (S)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он (20 мг, 53%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.01 (s, 1H), 8.66-8.57 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.76 (d, J = 8,8 Гц,

1H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.36 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 5.76 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 4.95-2.94 (m, 7H), 3.93 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.45-1.11 (m, 2H), 0.75-0.32 (m, 4H). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 580,3.

Пример 168



rac-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

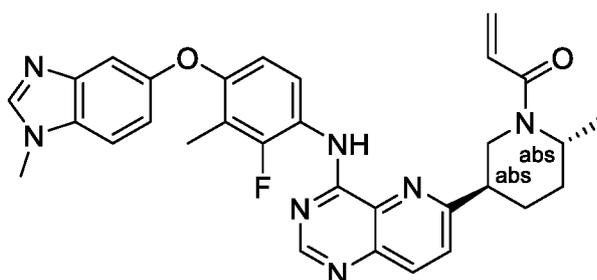
Стадия А: *rac-трет*-Бутил-(R)-2-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (140 мг, 2 экв., 593 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (125 мг, 1 экв., 296 мкмоль) и DIEA (153 мг, 4 экв., 1,19 ммоль) в DMSO (2,4 мл) при 100°C в течение 16 часов. Добавляли еще 1 эквивалент пиперазина и 2 эквивалента DIEA, и смесь перемешивали при 100 °C в течение еще 24 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой/рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rac-трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилат (128 мг, 70%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 622,3.

Стадия В: TFA (0,27 г, 30 экв., 2,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rac-трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-карбоксилата (49 мг, 1 экв., 79 мкмоль) в DCM (0,8 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 2X 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rac*-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (41 мг, 100%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 522,20.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,13 г, 50% масс., 2,5 экв., 0,20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rac*-(R)-N-(4-

([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-(дифторметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (41 мг, 1 экв., 79 мкмоль), бут-2-иновой кислоты (9,9 мг, 1,5 экв., 0,12 ммоль), и DIEA (51 мг, 0,39 ммоль) в DMF (0,8 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой/рассолом (3X), 10%-ным водным *k*-carb (1X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rac*-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он (32 мг, 69%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.82 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.67 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 9.3, 4,9 Гц, 1H), 7.31 (dd, J = 11.1, 9,3 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.3, 1,7 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.26-5.82 (m, 1H), 5.09-4.78 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 13.9, 7,9 Гц, 1H), 4.59-4.29 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.3, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 3.45-3.28 (m, 1H), 3.25-3.05 (m, 1H), 2.21 (t, J = 1,7 Гц, 3H), 2.09 (d, J = 1,6 Гц, 3H). *m/z* (ХИАД-положит.) *M*+1 = 588,20.

Пример 169



1-((2*R*,5*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В пробирку для работы под давлением, содержащую 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,23 ммоль), загружали *трет*-бутил-(*R*)-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2*H*)-карбоксилат (149 мг, 0,460 ммоль), диоксан (2,3 мл), 2М водный раствор *k*-carb (0,345 мл, 3 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (26,6 мг, 0,023 ммоль). Смесь продували аргоном в течение нескольких минут. Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь затем разбавляли смесью EtOAc/вода, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *трет*-бутил-(*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (79,5 мг, 58%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 596,30.

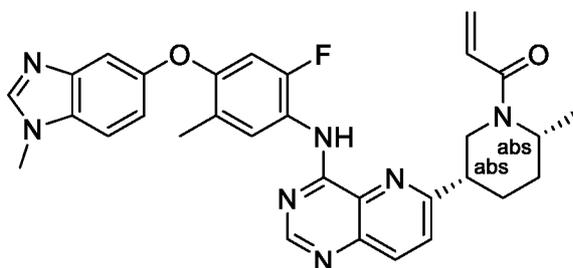
Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-(R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (79,5 мг, 0,133 ммоль), загружали метанол (1,3 мл), формиат аммония (84,2 мг, 1,33 ммоль) и 10% Pd/C (80 мг). Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 75°C в течение 2 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли метанолом, фильтровали через фильтр Acrodisc, присоединенный к концу шприца, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт переносили в смесь EtOAc/10%-ный водный карбонат калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением диастереомерной смеси (56,1 мг). Диастереомеры разделяли хиральной хроматографией на OD-H (колонка CHIRALCEL® OD-H) (MeOH:IPA:DEA, 80:20:0,01, 5%-70% за 16 минут) с получением *трет*-бутил-(2R,5R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (20,7 мг, пик 1) и *трет*-бутил-(2R,5S)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (17,7 мг, пик 2, 70% в целом). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 598,40 для пика 1 и m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 598,35 для пика 2.

Стадия С: TFA (79,0 мг, 53,4 мкл, 20 экв., 693 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(2R,5R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (20,7 мг, 0,1-молярный, 1 экв., 34,6 мкмоль) в DCM (0,4 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-((3R,6R)-6-метилпиперидин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (12,7 мг, 74%). m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 498,30.

Стадия D: Акрилоилхлорид (1,85 мг, 0,8 экв., 20,4 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-((3R,6R)-6-метилпиперидин-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (12,7 мг, 1 экв., 25,5 мкмоль) и DIEA (9,90 мг, 3 экв., 76,6 мкмоль) в DCM (0,3 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным

раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили 1-((2*R*,5*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (7,2 мг, 51%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.56 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8.00-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.40 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.35 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2,2 Гц, 1H), 6.70 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.55 (dd, J = 16.7, 10,6 Гц, 1H), 6.13 (dd, J = 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.59-5.52 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.24 (m, 2H), 2.43-2.22 (m, 5H), 1.91-1.42 (m, 2H), 1.35 (d, J = 6,8 Гц, 3H). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 552,30.

Пример 170



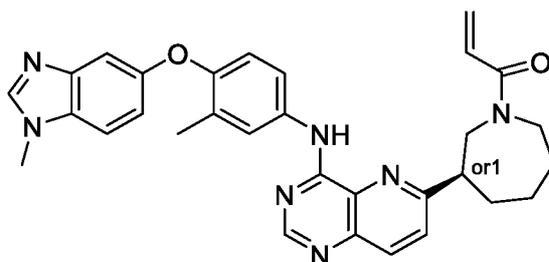
1-((2*R*,5*S*)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: TFA (76,7 мг, 30 экв., 673 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(2*R*,5*S*)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксилата (13,4 мг, 1 экв., 22,4 мкмоль, Пример 169, Стадия В) в DCM (0,2 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-((3*S*,6*R*)-6-метилпиперидин-3-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (7,8 мг, 70%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 498,30.

Стадия В: Акрилоилхлорид (1,1 мг, 0,8 экв., 13 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)-6-((3*S*,6*R*)-6-метилпиперидин-3-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (7,8 мг, 1 экв., 16 мкмоль) и DIEA (6,1 мг, 3 экв., 47 мкмоль) в DCM (0,16 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили (2,4 мг, 28%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.67-8.52 (m, 1H), 8.21-8.03 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 8,6$ Гц, 1H), 6.74-6.59 (m, 2H), 6.34-6.22 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 5.20-4.77 (m, 1H), 4.49-4.07 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.71-2.93 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26-1.71 (m, 4H), 1.47-1.22 (m, 3H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 552,25$.

Пример 171



rel-(*R*)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В пробирку для работы под давлением, содержащую 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (110 мг, 0,264 ммоль), загружали *трет*-бутил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилат (128 мг, 0,396 ммоль), диоксан (2,6 мл), водный *k*-carb (3 экв. 2*M* раствора) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30,5 мг, 0,0264 ммоль). Эту смесь продували аргоном в течение нескольких минут, Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой/рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel*-(*R*)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он (101 мг, 66%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 578,30$.

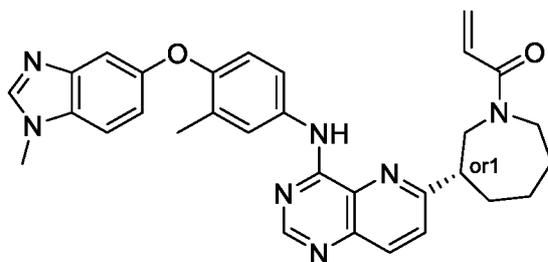
Стадия В: В пробирку для работы под давлением, содержащую *трет*-бутил-6-(4-((3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,3,4,7-тетрагидро-1*H*-азепин-1-карбоксилат (101 мг, 0,175 ммоль), загружали метанол (1,75 мл), формиат аммония (110 мг, 1,75 ммоль) и 10% Pd/C (100 мг). Пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 75°C в течение 1 часа, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли MeOH, фильтровали через фильтр Acrodisc, присоединенный к шприцу, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество переносили в смесь EtOAc/10% водный карбонат калия, экстрагировали EtOAc, экстракты сушили над

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *гас-трет*-бутил-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (67,4 мг, 67%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 580,30$. После хирального разделения ((AS-H (2 x 25 см) 20% метанол (0,1% DEA)/CO₂, 100 бар, 60 мл/мин, 220 нм, впрыскиваемый объем: 0,5 мл, 2 мг/мл DCM:метанол) получили *rel-трет*-бутил-(R)-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилат (29 мг) и *rel-трет*-бутил-(S)-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилат (27 мг). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 580,30$ для обоих изомеров.

Стадия С: TFA (0,17 г, 30 экв., 1,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет*-бутил-(R)-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (29 мг, 1 экв., 50 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rel*-(R)-6-(азепан-3-ил)-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (20,8 мг, 87%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 480,30$.

Стадия D: Акрилоилхлорид (3,93 мг, 1 экв., 43,4 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-(R)-6-(азепан-3-ил)-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (20,8 мг, 1 экв., 43,4 мкмоль) и DIEA (16,8 мг, 3 экв., 130 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel*-(R)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он (11,3 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.29-8.90 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.17-8.05 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.81-7.57 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.34-4.10; 3.83-3.60; 3.52-3.22 (m, 5H), 3.88-3.83 (m, 3H), 2.39-2.33 (m, 3H), 2.22-1.76 (m, 5H), 1.69-1.48 (m, 1H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 534,30$.

Пример 172

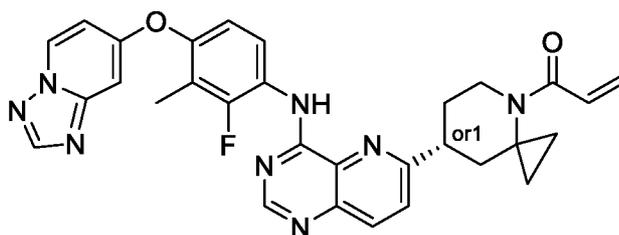


rel-(S)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: TFA (0,16 г, 30 экв., 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет*-бутил-(R)-3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (27 мг, 1 экв., 47 мкмоль, Пример 171, Стадия В) в DCM (0,4 мл) при 20°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rel*-(S)-6-(азепан-3-ил)-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 90%). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 480,30$.

Стадия В: Акрилоилхлорид (3,8 мг, 1 экв., 42 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-(R)-6-(азепан-3-ил)-N-(3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 1 экв., 42 мкмоль) и DIEA (16 мг, 3 экв., 0,13 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel*-(S)-1-(3-(4-((3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он (11,7 мг, 53%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.29-8.90 (m, 1H), 8.78-8.71 (m, 1H), 8.17-8.05 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.80-7.58 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.34-4.10; 3.83-3.60; 3.52-3.22 (m, 5H), 3.87-3.83 (m, 3H), 2.39-2.34 (m, 3H), 2.23-1.75 (m, 5H), 1.70-1.49 (m, 1H). *m/z* (ХИАД-положит.) $M+1 = 534,30$.

Пример 173



rel-(R)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин-7-илокси)-2-фтор-3-

метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-

ОН

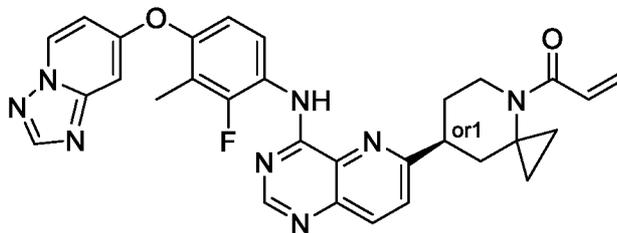
Стадия А: Содержащиеся в сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,51 мг, 0,0071 ммоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (17,3 мг, 0,0356 ммоль), хинуклидин (105 мг, 0,948 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,107 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,474 ммоль) переносили в DMA (2,0 мл). В отдельный сосуд на 8 мл добавляли 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 0,996 ммоль), *трет*-бутил-7-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (216 мг, 0,948 ммоль) и сухой МТВЕ (3,0 мл) под азотом. После 1 минуты перемешивания добавляли пиридин (76,4 мкл, 0,948 ммоль), и смесь перемешивали интенсивно в течение 5 минут. Эту смесь переносили в шприц и фильтровали через Acrodisc в первый сосуд. Этот сосуд закрывали, продували азотом в течение нескольких минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в фотореакторе в течение 8 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Смесь разбавляли EtOAc, промывали несколько раз рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel-трет*-бутил-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (83 мг, 29%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 597,20$. После хирального разделения этого вещества (ChiralTech Chiralcel® OD-H, 250 (л) x 20 (внутренний диаметр) мм, 40% i-PrOH (0,1% DEA) с CO₂) получили *rel-трет*-бутил-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (34 мг) и *rel-трет*-бутил-(S)-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат (35 мг).

Стадия В: TFA (0,19 г, 30 экв., 1,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет*-бутил-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (34 мг, 1 экв., 57 мкмоль) в DCM (0,6 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 2X 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rel*-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4-

азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (21,2 мг, 75%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 497,25$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (3,86 мг, 1 экв., 42,7 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (21,2 мг, 1 экв., 42,7 мкмоль) и DIEA (16,6 мг, 3 экв., 128 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel*-(R)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он (16,1 мг, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.41 (d, $J = 3,3$ Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.1, 1,8$ Гц, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.41 (d, $J = 16,8$ Гц, 1H), 5.74 (dd, $J = 10.4, 2,1$ Гц, 1H), 4.93-4.70 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 1H), 3.20-2.99 (m, 1H), 2.54-2.31 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2.17-1.85 (m, 2H), 1.52-1.05 (m, 3H), 0.93-0.69 (m, 2H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 551,20$.

Пример 174

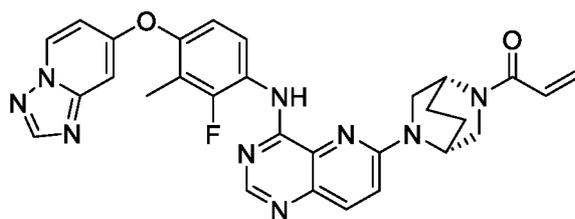


rel-(S)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: TFA (0,20 г, 30 экв., 1,8 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-*трет*-бутил-(R)-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (35 мг, 1 экв., 59 мкмоль) в DCM (0,6 мл) при 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 2X 10%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (20,2 мг, 69%). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 497,30$.

Стадия В: Акрилоилхлорид (3,68 мг, 1 экв., 40,7 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4-азаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (20,2 мг, 1 экв., 40,7 мкмоль) и DIEA (15,8 мг, 3 экв., 122 мкмоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C под азотом в течение 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc, промывали 10%-ным водным раствором *k*-carb, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После флэш-хроматографии (от DCM до 10% MeOH/DCM) получили *rel*-(S)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он (16,5 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.41 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.75 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.97-6.82 (m, 2H), 6.41 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.3, 2,1 Гц, 1H), 4.92-4.68 (m, 1H), 3.60-3.36 (m, 1H), 3.22-2.95 (m, 1H), 2.51-2.32 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.16-1.83 (m, 2H), 1.52-1.07 (m, 3H), 0.91-0.69 (m, 2H). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 551,30.

Пример 175



1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуд добавляли N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (35 мг, 83 мкмоль) и (1R,4R)-*трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (35 мг, 0,17 ммоль), затем добавляли DMSO (0,83 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (22 мкл, 0,12 ммоль). Смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 4 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Смесь затем экстрагировали CHCl₃ (3X), и объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (1-8% MeOH/CHCl₃) с получением *трет*-бутил-(1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (42 мг, 85%) в виде твердого вещества. *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 598,2.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (42 мг, 70 мкмоль), добавляли CH₂Cl₂ (1,4 мл), и раствор обрабатывали TFA (0,11 мл, 1,4 ммоль). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали смесью 20% IPA/CHCl₃ (3X). Объединенные экстракты затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (32 мг) использовали напрямую на следующей стадии. *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 498,2.

Стадия С: Неочищенный продукт затем растворяли в CH₂Cl₂ (1,4 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламине (24 мкл, 0,14 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в бане лед/вода и затем добавляли акрилоилхлорид (5,7 мкл, 70 мкмоль). Смесь затем перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и смесь экстрагировали CHCl₃ (3X). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 8% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (26 мг, 59% за две стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.82 (td, J = 9.0, 2,2 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 3,1 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.03-6.97 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.64-6.36 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 1H), 4.76 (d, J = 260,6 Гц, 2H), 4.02-3.68 (m, 4H), 2.25-2.13 (m, 5H), 2.09-1.92 (m, 2H). (Амидные ротационные изомеры присутствуют в ЯМР) *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 552,2.

Пример 176



1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)бут-2-ин-1-он

Стадия А: В сосуд добавляли *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (100 мг, 237 мкмоль) и

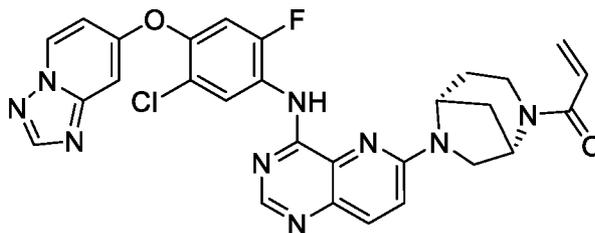
(1S,5R)-2,6-диаза-бицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (101 мг, 474 мкмоль), затем добавляли DMSO (1,58 мл). Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (82,6 мкл, 474 мкмоль), и смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 3 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество затем растворяли в CH₂Cl₂, и фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (1-8% MeOH/CHCl₃) с получением *трет*-бутил-(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (135 мг, 95%) в виде твердого вещества. m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 598,3.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (135 мг, 226 мкмоль), добавляли CH₂Cl₂ (4,52 мл), и раствор обрабатывали TFA (348 мкл, 4,52 ммоль). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали смесью 20% IPA/CHCl₃ (3X). Объединенные экстракты затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (118 мг) использовали напрямую на следующей стадии. m/z (ХИАД-положит.) M+1 = 498,2.

Стадия С: Неочищенный продукт затем растворяли в CH₂Cl₂ (4,52 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (157 мкл, 904 мкмоль). В смесь затем добавляли бут-2-новую кислоту (22,8 мг, 271 мкмоль), затем добавляли HATU (94,5 мг, 248 мкмоль). Смесь затем перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь затем обрабатывали смесью 1:1 вода:насыщенный водный NaHCO₃, и смесь экстрагировали CHCl₃ (3X). Объединенные органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 8% MeOH/CH₂Cl₂) с получением 1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)бут-2-ин-1-она (108 мг, 97% за 2 стадии) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.16 (dd, J = 7.9, 3.6 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9.0 Гц, 1H), 8.62 (d, J = 0.9 Гц, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2.5 Гц, 1H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.52-5.30 (m, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.38 (ddd, J = 66.0, 14.0, 6.4 Гц, 1H), 3.91 (dd, J = 26.0, 10.8 Гц, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.32-2.80 (m, 1H), 2.36-2.10 (obs m, 2H), 2.22-2.18 (m, 3H), 2.05 (d, J = 30 Гц, 3H), 2.00-1.78 (m, 2H). (Амидные ротационные

изомеры присутствуют в ЯМР) m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 564,2$.

Пример 177



1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

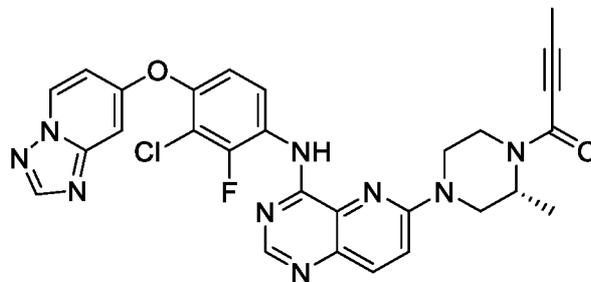
Стадия А: В сосуд добавляли N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (35 мг, 79 мкмоль) и *трет*-бутил-(1S,5R)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (30 мг, 0,14 ммоль) и DMSO (0,53 мл), затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мкл, 0,12 ммоль). Смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 5 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией и промывали водой. Твердое вещество затем растворяли в CH₂Cl₂, и фильтрат сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (1-8% MeOH/CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (49 мг, количественный выход) в виде твердого вещества. m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 618,2$.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилат (49 мг, 79 мкмоль), добавляли CH₂Cl₂ (1,6 мл), и раствор обрабатывали TFA (0,12 мл, 1,6 ммоль). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO₃, и полученную смесь экстрагировали смесью 20% IPA/CHCl₃ (3X). Объединенные экстракты затем сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт (40 мг) использовали напрямую на следующей стадии. m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 518,2$.

Стадия С: Неочищенный продукт затем растворяли в CH₂Cl₂ (1,6 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (28 мкл, 0,16 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C в бане лед/вода, и затем добавляли акрилоилхлорид (6,4 мкл, 79 мкмоль). Смесь затем перемешивали при

0°C в течение 0,5 часа. Смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали CHCl_3 (3X). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением 1-((1*S*,5*R*)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (36 мг, 75% за 2 стадии) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.29 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54-8.51 (m, $J = 8,3$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.11 (d, $J = 10,8$ Гц, 1H), 7.06 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6.94-6.88 (m, 2H), 6.71-6.49 (m, 1H), 6.33 (d, $J = 16,6$ Гц, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 5.61-4.88 (m, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.53-3.85 (m, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.36-2.86 (m, 1H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.06-1.81 (m, 2H). (Амид rotational изомеры present in ЯМР) m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 572,2$.

Пример 178



(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

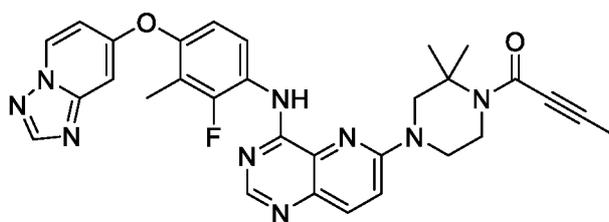
Стадия А: В сосуд добавляли *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,11 ммоль), *трет*-бутил-(2*R*)-2-метил-1-пиперазинкарбоксилат (45 мг, 0,23 ммоль) и DMSO (0,75 мл), затем добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (30 мкл, 0,17 ммоль). Смесь затем нагревали до 90°C, при этом ее перемешивали в течение 16 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой, и твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией. Твердое вещество затем растворяли в CH_2Cl_2 , и фильтрат сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный *трет*-бутил-(*R*)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 99%) был достаточно чистым для использования на следующей стадии без дополнительной очистки. m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 606,2$.

Стадия В: В сосуд, содержащий *трет*-бутил-(*R*)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-

метилпиперазин-1-карбоксилат (68 мг, 0,11 ммоль), добавляли CH_2Cl_2 (2,2 мл), и раствор обрабатывали TFA (0,17 мл, 2,2 ммоль). Смесь затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и полученную смесь экстрагировали смесью 20% IPA/ CHCl_3 (3X). Объединенные экстракты затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали напрямую на следующей стадии. m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 506,1$.

Стадия С: Неочищенный продукт затем растворяли в DMF (0,56 мл) и N,N-диизопропилэтиламине (98 мкл). В смесь затем добавляли 2-бутиновую кислоту (15 мкл, 0,17 ммоль), затем добавляли пропилфосфоновый ангидрид (0,17 мл, 50% масс., 0,28 ммоль). Смесь затем перемешивали в течение 5 часов. Смесь затем обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , и смесь экстрагировали CHCl_3 (3X). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (от 2 до 8% MeOH/ CH_2Cl_2), затем хроматографией с обращенной фазой (от 10 до 70% ACN/ H_2O с 0,1% TFA буфера). Фракции, содержащие чистый продукт, затем концентрировали, обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем экстрагировали CHCl_3 (3X). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-она (24 мг, 35% за две стадии) в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.10 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 9.01 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 7.2, 1,0$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 9.4, 1,4$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J = 9.4, 6,9$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.2, 2,0$ Гц, 1H), 6.95-6.89 (m, 2H), 4.95-4.78 (m, 1H), 4.60-4.12 (m, 3H), 3.67-3.16 (m, 3H), 2.08 (d, $J = 4,3$ Гц, 3H), 1.33 (dd, $J = 38.3, 6,8$ Гц, 3H). m/z (ХИАД-положит.) $M+1 = 572,2$.

Пример 179



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- α]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

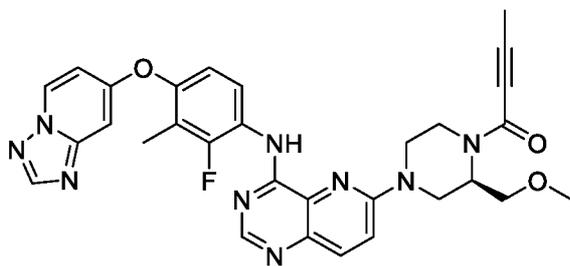
Стадия А: DIPEA (0,11 г, 0,87 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (0,080 г, 0,17 ммоль) и *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,52 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,078 г, 0,13 ммоль, 75%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 600,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,30 г, 2,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,078 г, 0,13 ммоль) в DCM. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO₃. После перемешивания в течение 10 минут водную и органическую фазы разделяли, и водный слой экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (58,7 мг, 118 мкмоль, 90%). *m/z* (ХИАД-положит.) M+1 = 500,2.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,16 г, 0,15 мл, 50% масс., 2,5 экв., 0,25 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор DIPEA (65 мг, 0,50 ммоль), N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,050 г, 0,10 ммоль), бут-2-иновой кислоты (13 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1,5 мл). Через 16 часов реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc. Водный и органический слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное неочищенное масло очищали хроматографией с нормальной фазой (12 г, SiO₂), используя градиент от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением 1-(4-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-она (9,1 мг, 16 мкмоль, 16%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.11 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.84 (t, J=9,1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.2, 1,0 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.15 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 2H),

4.25 (t, J=5,7 Гц, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.85 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.21 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 566,2$.

Пример 180



(R)-1-(4-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

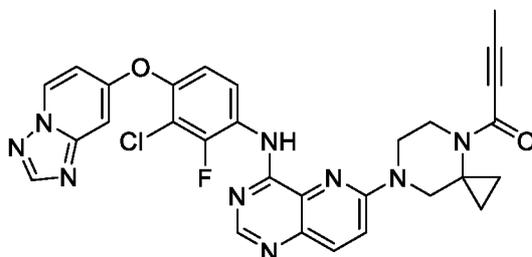
Стадия А: N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (46 мг, 0,36 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,050 г, 0,12 ммоль) и *трет*-бутил-(R)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (55 мг, 0,24 ммоль) в DMSO (1 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (57 мг, 93 мкмоль, 78%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 616,3$.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,21 г, 1,9 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-карбоксилата (57 мг, 93 мкмоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь распределяли между насыщенным NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (45 мг, 94%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 516,2$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,14 г, 0,22 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор бут-2-иновой кислоты (11 мг, 0,13 ммоль), DIPEA (56 мг, 0,44 ммоль) и (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-

амин (45 мг, 87 мкмоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-она (13,3 мг, 22,9 мкмоль, 26%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.08 (dd, J=6.3, 3,6 Гц, 1H), 8.82 (td, J=9.0, 3,2 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (d, J=7,3 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (dd, J=9.3, 3,0 Гц, 1H), 7.32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 4.58 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 2.21 (d, J=2,2 Гц, 3H), 2.07 (d, J=1,5 Гц, 3H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 582,2.

Пример 181



1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)бут-2-ин-1-он

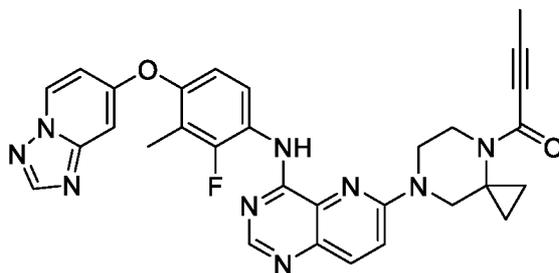
Стадия А: N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,07 г, 0,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (0,05 г, 0,1 ммоль) и *трет*-бутил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (0,07 г, 0,3 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (59 мг, 95 мкмоль, 90%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 618,2.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,16 г, 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (0,059 г, 95 мкмоль) в DCM (1 мл). Через 45 минут реакционную смесь

разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 минут водный и органический слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (48 мг, 93 мкмоль, 97%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 518,2$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,15 г, 0,23 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор бут-2-иновой кислоты (12 мг, 1,5 экв., 0,14 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (60 мг, 0,46 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (48 мг, 93 мкмоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом (2X), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH_2Cl_2 в CH_2Cl_2 , с получением 1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)бут-2-ин-1-она (9,6 мг, 16 мкмоль, 18%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.01 (m, 2H), 8.66 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 8.53 (dd, $J=7.1, 1,1$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, $J=9.3, 2,3$ Гц, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=9.2, 2,0$ Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.63 (s, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.11 (m, 1H) 1.02 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 584,2$.

Пример 182



1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)бут-2-ин-1-он

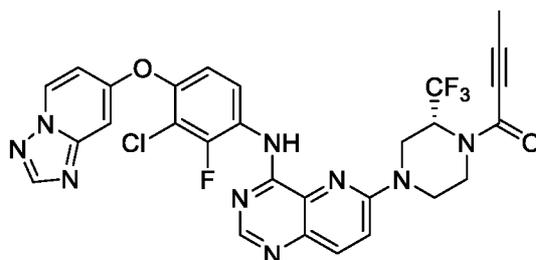
Стадия А: DIPEA (0,07 г, 0,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (0,05 г, 0,1 ммоль) и *tert*-бутил-4,7-

диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (0,07 г, 0,3 ммоль) в DMSO (1 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (57 мг, 95 мкмоль, 90%). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 598,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,16 г, 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-карбоксилата (0,057 г, 95 мкмоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь распределяли между насыщенным NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (39 мг, 78 мкмоль, 82%). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 498,2.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,12 г, 0,20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор бут-2-иновой кислоты (9,9 мг, 0,12 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (51 мг, 0,39 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (39 мг, 78 мкмоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением 1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)бут-2-ин-1-он (11,9 мг, 21,1 мкмоль, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.03 (m, 1H), 8.82 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (dd, J=9.1, 1,8 Гц, 1H), 6.88 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.83 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.65 (m, 1H), 2.21 (d, J= 2, 1 Гц, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.34 (m, 1H), 1.23 (m, 1H), 1.10 (m, 1H), 1.03 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 564,2.

Пример 183

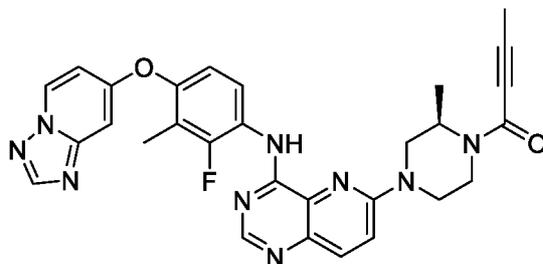


(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

Стадия А: DIPEA (0,09 г, 0,7 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор (R)-2-(трифторметил)пиперазина дигидрохлорида (0,05 г, 0,2 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,05 г, 0,1 ммоль) в DMSO (1 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (50,7 мг, 90,6 мкмоль, 80%). m/z (ЭРИ) M+1 = 560,2.

Стадия В: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (144 мг, 226 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор бут-2-иновой кислоты (11,4 мг, 136 мкмоль), DIPEA (58,5 мг, 453 мкмоль) и (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,0507 г, 90,6 мкмоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc, водный слой экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-она (5,1 мг, 8,1 мкмоль, 9,0%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.11 (m, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (dd, J=9.3, 0,8 Гц, 1H), 7.34 (dd, J=9.4, 2,8 Гц, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.13 (d, J=4,8 Гц, 3H). m/z (ЭРИ) M+1 = 626,2.

Пример 184



(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-он

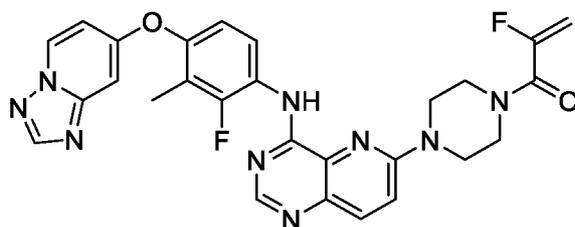
Стадия А: N-Этил-N-изопропилпропан-2-амин (212 мг, 1,64 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (0,150 г, 327 мкмоль) и *трет*-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (197 мг, 982 мкмоль) в DMSO (3 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CH₂Cl₂. Водный слой экстрагировали DCM, объединенные органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (129 мг, 220 мкмоль, 67.3%). m/z (ЭРИ) M+1 = 586,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (502 мг, 4,41 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата (129 мг, 220 мкмоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили насыщенным NaHCO₃. После перемешивания в течение 10 минут водный и органический слои разделяли, водный слой экстрагировали DCM, объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (86 мг, 0,18 ммоль, 80%). m/z (ЭРИ) M+1 = 486,3.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (0,13 г, 0,20 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (87 мг, 0,67 ммоль), бут-2-иновой кислоты (28 мг, 0,33 ммоль) и (R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (65 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на

картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-она (13,4 мг, 24,3 мкмоль, 18%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.08 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.84 (t, J=8,8 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.4, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.02 (dd, J=9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.90 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.23 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2.09 (d, J=4,2 Гц, 3H), 1.35 (d, J=6,8 Гц, 3H). m/z (ЭРИ) M+1 = 552,2.

Пример 185



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

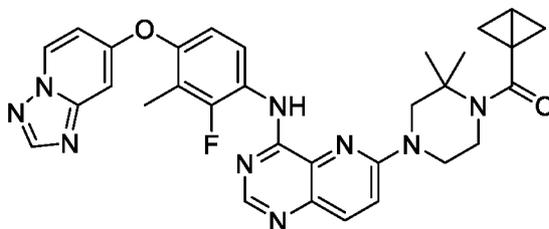
Стадия А: DIPEA (212 мг, 1,64 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида (0,150 г, 327 мкмоль) и *трет*-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (183 мг, 982 мкмоль) в DMSO (3,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CH₂Cl₂. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 24 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,100 г, 175 мкмоль, 53.4%). m/z (ЭРИ) M+1 = 572,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (399 мг, 3,50 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,100 г, 175 мкмоль) в DCM (1,5 мл). Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO₃. После перемешивания в течение 10 минут водный и органический слои разделяли, водный слой экстрагировали DCM, и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-

метилфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (68 мг, 0,14 ммоль, 82%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 472,2$.

Стадия С: 2-Фторакриловую кислоту (41 мг, 0,46 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (0,58 г, 0,91 ммоль), N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,043 г, 91 мкмоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,24 г, 1,8 ммоль) в DCM (1 мл). Через 20 минут реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 40 минут реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой. Водный и органический слои разделяли, органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией с нормальной фазой (12 г, SiO₂), используя градиент от 5 до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-она (0,9 мг, 2 мкмоль, 2%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.85 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.05 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.33 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=9.2, 1,7 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.41 (dd, J=47.5, 3,6 Гц, 1H), 5.25 (dd, J=16.8, 3,6 Гц, 1H) 3.88 (s, 8H), 2.23 (d, J=2,1 Гц, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 544,2$.

Пример 186



(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)(бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанон

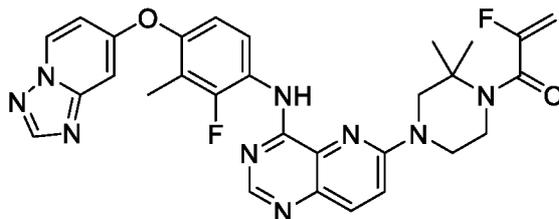
Стадия А: DIPEA (0,11 г, 0,87 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (0,080 г, 0,17 ммоль) и *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,52 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-4-

(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (0,078 г, 0,13 ммоль, 75%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 600,3$.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,30 г, 2,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,078 г, 0,13 ммоль) в DCM. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO_3 . После перемешивания в течение 10 минут водный слой и органический слой разделяли, и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (58,7 мг, 118 мкмоль, 90%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 500,2$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (80 мг, 0,25 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 0,10 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (65 мг, 0,50 ммоль) и калия бицикло[1.1.0]бутан-1-карбоксилата (20 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь концентрировали, и неочищенный остаток очищали хроматографией с нормальной фазой (12 г, SiO_2), используя градиент от 5 до 50%, 20% MeOH в CH_2Cl_2 в CH_2Cl_2 , с получением (4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)(бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона (5,3 мг, 9,1 мкмоль, 9,1%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.15 (d, $J=3,3$ Гц, 1H), 8.86 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, $J=7.2, 0,9$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7.19 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.91 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.28 (d, $J=3,5$ Гц, 2H), 2.23 (d, $J=2,1$ Гц, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 580,3$.

Пример 187



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-

фторпроп-2-ен-1-он

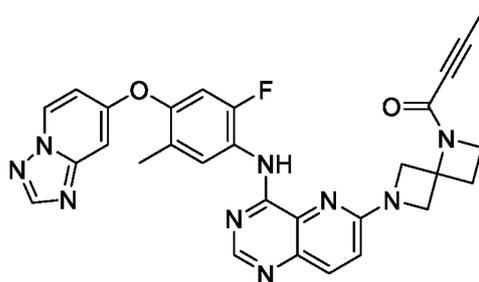
Стадия А: DIPEA (0,11 г, 0,87 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина гидрохлорида (0,080 г, 0,17 ммоль) и *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,11 г, 0,52 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и CH₂Cl₂. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,078 г, 0,13 ммоль, 75%). m/z (ЭРИ) M+1 = 600,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,30 г, 2,6 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (0,078 г, 0,13 ммоль) в DCM. Реакционную смесь разбавляли DCM и гасили добавлением насыщенного NaHCO₃. После перемешивания в течение 10 минут водный и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали DCM, и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (58,7 мг, 118 мкмоль, 90%). m/z (ЭРИ) M+1 = 500,2.

Стадия С: 2-Фторакриловую кислоту (0,05 г, 0,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,05 г, 0,1 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,3 г, 2 ммоль), 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксида (0,6 г, 1 ммоль) в DMF (2 мл) при 50°C. Через 1 час реакционную смесь распределяли между водой и смесью 25% IPA/CHCl₃. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Полученное неочищенное вещество очищали хроматографией с нормальной фазой (12 г, SiO₂), элюируя с градиентом от 0% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-она (10,8 мг, 18,9 мкмоль, 20%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.86 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H),

8.03 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.18 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.03 (dd, J=9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 5.31 (dd, J=47.7, 3,5 Гц, 1H), 5.15 (dd, J=16.9, 3,5 Гц, 1H), 3.95 (m, 4H), 3.87 (m, 2H) 2.23 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1.63 (s, 6H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 572,2$.

Пример 188



1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-ил)бут-2-ин-1-он

Стадия А: *трет*-Бутил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилат (50 мг, 0,25 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (0,053 г, 0,13 ммоль) и DIPEA (49 мг, 0,38 ммоль) в DMSO (1,5 мл) при 100°C в герметизированной пробирке. Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением *трет*-бутил-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилата (46,6 мг, 79,8 мкмоль, 64%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 584,3$.

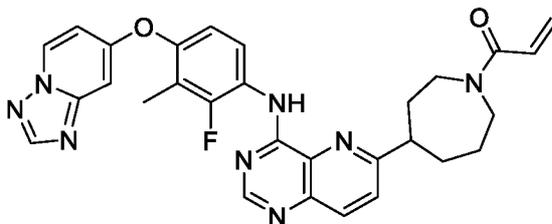
Стадия В: Трифторуксусную кислоту (182 мг, 1,60 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-карбоксилата (46,6 мг, 1 экв., 79,8 мкмоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь распределяли между насыщенным NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (37,5 мг, 77,6 мкмоль, 97,1%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 484,2$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (123 мг, 194 мкмоль) добавляли в перемешиваемый раствор бут-2-иновой кислоты (9,78 мг, 116

мкмоль), N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-(1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (37,5 мг, 77,6 мкмоль) и DIPEA (50,1 мг, 388 мкмоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь распределяли между водой и EtOAc. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 5% до 50%, 20% MeOH в CH₂Cl₂ в CH₂Cl₂, с получением

1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-1-ил)бут-2-ин-1-она (20,2 мг, 36,8 мкмоль, 47,4%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.08 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.87 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.65 (d, J=8,7 Гц, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 6.91 (m, 4H), 4.97 (m, 1H), 4.41 (dd, J=9.6, 1.3 Гц, 1H), 4.24 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 2.65 (m, 2H) 2.27 (d, J=3,1 Гц, 3H), 1.36 (s, 3H). m/z (ЭРИ) M+1 = 550,2.

Пример 189



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (1,3 мг, 1,4 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-κN1,κN1']дибром-никель (3,5 мг, 7,1 мкмоль), хинуклидин (21 мг, 0,19 ммоль), фталимид (3,1 мг, 0,02 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (40 мг, 0,10 ммоль), растворяли/суспендировали в DMA (1,0 мл). В отдельный сосуд объемом 8 мл, содержащий

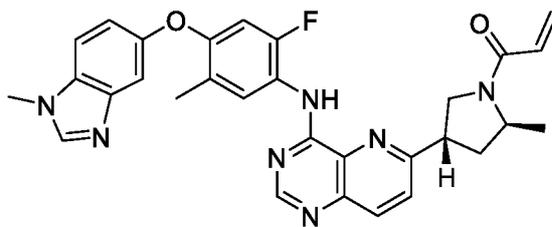
5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (79 мг, 0,20 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (41 мг, 0,19 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (1,0 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут, добавляли пиридин (15 мкл, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 6 часов (интенсивность 100%, перемешивание 1200 об/мин,

максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (16,4 мг, 30%) в виде смеси энантиомеров. m/z (ЭРИ) $M+1 = 585,2$.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (43 мкл, 0,56 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (16,4 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (12,0 мг, 88%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M+1 = 485,2$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (40 мкл, 0,02 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (12,0 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (8,6 мкл, 0,05 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-она (4,9 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.83-8.72 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.00-3.53 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 3H), 2.21-2.05 (m, 3H), 2.03-1.80 (m, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 539,2$.

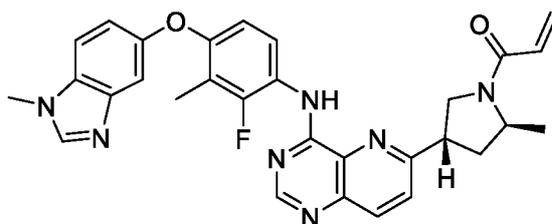
Пример 190



1-((2S,4S)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((2S,4S)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (10,2 мг, 52%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.26-9.04 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.59-6.33 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.62-4.32 (m, 1H), 4.22-3.94 (m, 2H), 3.93-3.60 (m, 4H), 2.85-2.40 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 4H), 2.29-1.95 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 538,2.

Пример 191

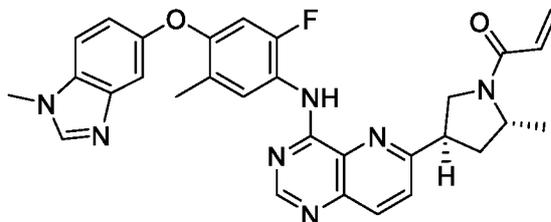


1-((2S,4S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-(2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((2S,4S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-

1-она (16,2 мг, 66%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.38-9.14 (m, 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 8.56-8.32 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 6.66-6.32 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.66-4.32 (m, 1H), 4.23-3.95 (m, 2H), 3.94-3.63 (m, 4H), 2.88-2.39 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 2.28-1.94 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 538,1$.

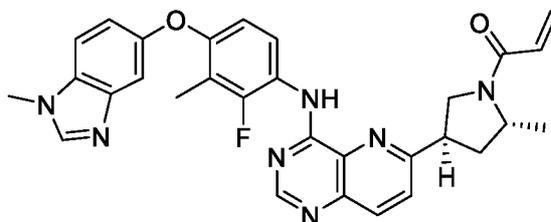
Пример 192



1-((2R,4R)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-(2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((2R,4R)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (14,7 мг, 66%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.26-9.04 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.59-6.33 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.62-4.32 (m, 1H), 4.22-3.94 (m, 2H), 3.93-3.60 (m, 4H), 2.85-2.40 (m, 1H), 2.39-2.35 (m, 4H), 2.29-1.95 (m, 1H), 1.46-1.38 (m, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 538,2$.

Пример 193



1-((2R,4R)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-

метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-(2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((2R,4R)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12,6 мг, 58%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.38-9.14 (m, 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 8.56-8.32 (m, 1H), 8.17-8.11 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.79-6.71 (m, 1H), 6.66-6.32 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 4.66-4.32 (m, 1H), 4.23-3.95 (m, 2H), 3.94-3.63 (m, 4H), 2.88-2.39 (m, 1H), 2.36-2.28 (m, 3H), 2.28-1.94 (m, 1H), 1.51-1.37 (m, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 538,1.

Пример 194



1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, загружали N-(4-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (50 мг, 0,12 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (79 мг, 0,24 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (14 мг, 0,01 ммоль), 2М водный раствор K₂CO₃ (0,18 мл, 0,36 ммоль) и 1,4-диоксан (1,2 мл). Эту смесь продували аргоном в течение 10 минут, и пробирку герметизировали. Смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли водой/DCM, экстрагировали DCM, объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (55,2 мг, 78%). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 595,2.

Стадия В: 10% Pd/C (98 мг, 0,09 ммоль) и формиат аммония (58 мг, 0,92 ммоль)

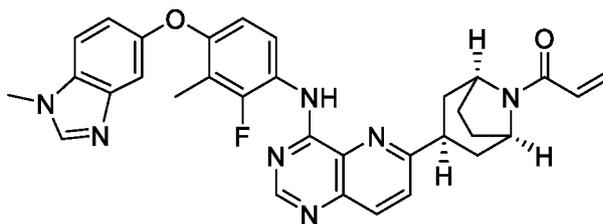
добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (55 мг, 0,09 ммоль) в MeOH (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 64°C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Для удаления избытка формиата аммония остаток растворяли в минимальном количестве CHCl₃, фильтровали и концентрировали. Продукт, *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (16,9 мг, 31%), использовали напрямую без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 597,2.

Стадия С: Трифторуксусную кислоту (45 мкл, 0,57 ммоль) добавляли в перемешиваемый *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (16,9 мг, 0,03 ммоль) в DCM (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (13,7 мг, 97%), который использовали напрямую в следующей реакционную смесь без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 497,2.

Стадия D: Акрилоилхлорид (42 мкл, 0,02 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((1R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (13,0 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (9,1 мкл, 0,05 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10% K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (5,4 мг, 37%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.50-9.24 (m, 1H), 8.92-8.76 (m, 2H), 8.55-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7.88-7.58 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.65-6.57 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.01-4.81 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 3.70-3.25 (m, 1H),

2.73-2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5,3 Гц, 3H), 2.26-1.77 (m, 6H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,2$.

Пример 195



1-((1R,3S,5S)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

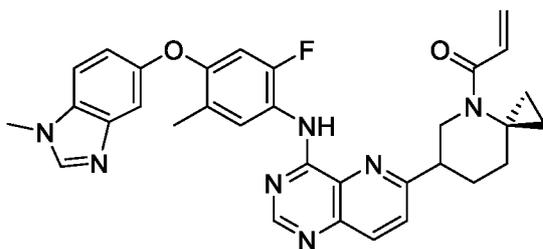
Стадия А: В сосуд, оснащенный магнитной мешалкой, загружали 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,35 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилат (231 мг, 0,69 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (40 мг, 0,04 ммоль), 2М водный раствор K₂CO₃ (0,52 мл, 1,0 ммоль) и 1,4-диоксан (3,5 мл). Эту смесь продували аргоном в течение 10 минут, пробирку герметизировали, и смесь нагревали до 100°C в течение 16 часов, затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Смесь разбавляли смесью вода/DCM, экстрагировали DCM, объединенные экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали на картридже с 12 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (180,7 мг, 86%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 608,2$.

Стадия В: 10% Pd/C (316 мг, 0.30 ммоль) и формиат аммония (188 мг, 3,0 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(1R,5S)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-карбоксилата (180,7 мг, 3,0 ммоль) в MeOH (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 64°C в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Для удаления избытка формиата аммония остаток растворяли в минимальном количестве CHCl₃, фильтровали и концентрировали. Продукт, *трет*-бутил-(1R,3S,5S)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (166,5 мг, 92%), использовали напрямую без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) $M+1 = 610,2$.

Стадия С: Трифторуксусную кислоту (0,4 мл, 5,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому *трет*-бутил-(1*R*,3*sr*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (160 мг, 0,26 ммоль) в DCM (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали ЖХВД, элюируя с градиентом от 0% до 50% ацетонитрила с 0,1% TFA в воде с 0,1% TFA, с получением минорного диастереомера 6-((1*R*,3,2,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (7,3 мг, 5,5%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 510,2.

Стадия D: Акрилоилхлорид (28 мкл, 0,01 мкмоль) в виде 0,5*M* раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1*R*,3,2,5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (7,3 мг, 0,01 ммоль) и DIPEA (4,9 мкл, 0,03 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-((1*R*,3*s*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (6,4 мг, 80%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.50-9.24 (m, 1H), 8.92-8.76 (m, 2H), 8.55-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 7.88-7.58 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.65-6.57 (m, 1H), 6.48-6.40 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.01-4.81 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 3.70-3.25 (m, 1H), 2.73-2.35 (m, 2H), 2.28 (d, J = 5,3 Гц, 3H), 2.26-1.77 (m, 6H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 564,2.

Пример 196

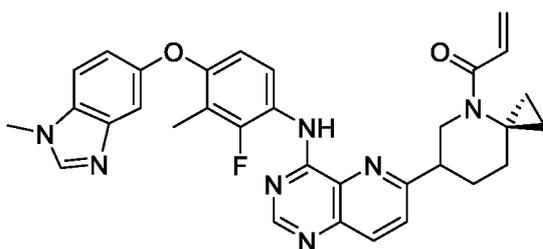


1-(6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-6-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-(6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он (9,3 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.37-9.21 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60-8.40 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.95-6.79 (m, 1H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.40-6.32 (m, 1H), 5.73-5.66 (m, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.31-1.92 (m, 3H), 1.28 (d, J = 18,2 Гц, 2H), 1.11 (s, 1H), 0.92-0.68 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 564,2.

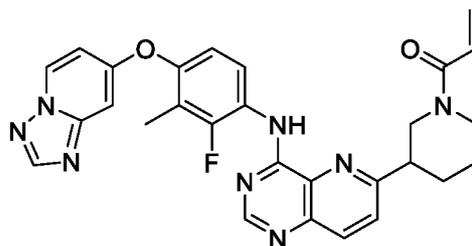
Пример 197



1-(6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-6-гидрокси-4-азаспиро[2.5]октан-4-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-(6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он (14,0 мг, 70%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47-8.43 (m, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.80-6.73 (m, 1H), 6.42-6.34 (m, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.00-4.66 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.47-3.05 (m, 2H), 2.31 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.19-1.04 (m, 1H), 0.94-0.67 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 564,2.

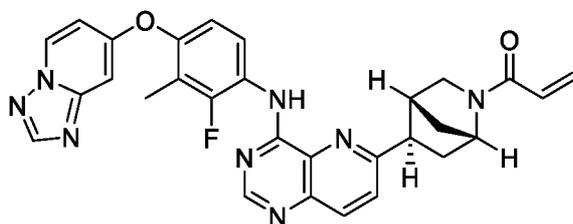
Пример 198



1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12,3 мг 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.63-9.39 (m, 1H), 8.87-8.66 (m, 2H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.72-6.60 (m, 1H), 6.36-6.27 (m, 1H), 5.75-5.68 (m, 1H), 4.91-4.67 (m, 1H), 4.44-3.96 (m, 1H), 3.65-3.25 (m, 1H), 3.23-2.77 (m, 2H), 2.44-2.15 (m, 4H), 2.13-1.82 (m, 2H), 1.83-1.62 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 525,2.

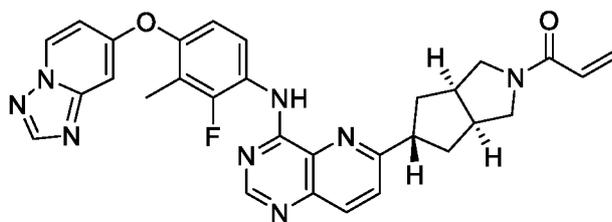
Пример 199



rac-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (16,6 мг, 60%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.46 (s, 1H), 8.88-8.77 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.11 (m, 1H), 7.88-7.57 (m, 1H), 7.11-6.83 (m, 3H), 6.70-6.32 (m, 2H), 5.79-5.71 (m, 1H), 4.96-4.63 (m, 1H), 3.66-3.47 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.75-2.30 (m, 1H), 2.25-2.19 (m, 3H), 2.16-1.93 (m, 2H), 1.89-1.64 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 537,2.

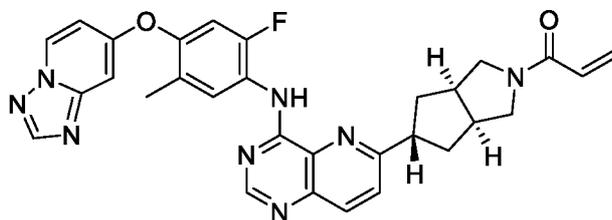
Пример 200



1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она (6,8 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.52-9.47 (m, 1H), 8.86-8.76 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.58-6.45 (m, 1H), 6.45-6.33 (m, 1H), 5.75-5.63 (m, 1H), 3.95-3.48 (m, 5H), 3.18-3.01 (m, 2H), 2.59-2.26 (m, 2H), 2.22 (t, J = 2,5 Гц, 3H), 2.20-1.87 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 551,1.

Пример 201

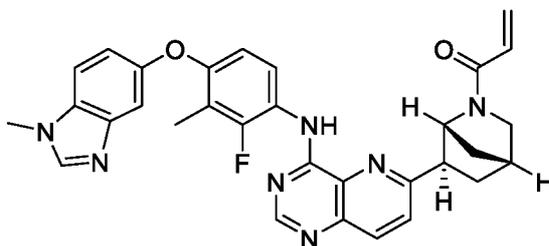


1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((3aR,5s,6aS)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-она (15,1 мг, 50%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.46-9.39 (m, 1H), 8.90-8.80 (m, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.56-6.33 (m, 2H), 5.74-5.62 (m, 1H), 3.99-3.45 (m, 4H), 3.20-2.98 (m,

2H), 2.61-2.29 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 3H), 2.19-2.03 (m, 2H), 2.02-1.84 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551$.

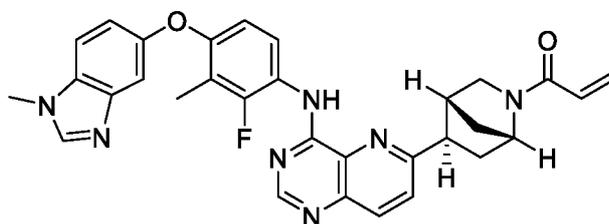
Пример 202



rac-1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1*R*,4*R*,6*R*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (8,7 мг, 50%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 9.35-9.30 (m, 1H), 8.77-8.73 (m, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.63-6.32 (m, 2H), 5.76-5.69 (m, 1H), 4.97-4.52 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.71-3.42 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.52-2.21 (m, 6H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 550,2$.

Пример 203

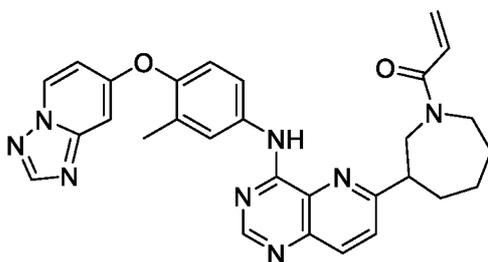


rac-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-

d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1*S*,4*R*,5*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (12,3 мг, 51%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9.35-9.31 (m, 1H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.57-8.48 (m, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.59 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 1H), 6.68-6.34 (m, 2H), 5.78-5.71 (m, 1H), 4.93-4.63 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70-3.45 (m, 2H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.96-2.85 (m, 1H), 2.72-2.33 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 3H), 2.16-1.92 (m, 2H), 1.85-1.59 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 550,2.

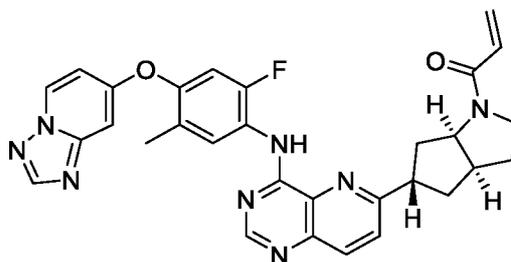
Пример 204



1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидроксиазепан-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-она (18,1 мг, 67%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.57-9.00 (m, 1H), 8.82-8.75 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 8.05-7.83 (m, 2H), 7.77-7.59 (m, 1H), 7.19-7.10 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.47-6.37 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.27-3.93 (m, 2H), 3.85-3.64 (m, 2H), 3.57-3.21 (m, 1H), 2.28 (d, J = 3,9 Гц, 3H), 2.21-1.78 (m, 5H), 1.66-1.59 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 521,2.

Пример 205



rac-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-(3*aS*,6*aR*)-5-гидроксигексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-она (29,0 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.43-9.39 (m, 1H), 8.91-8.79 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.64-6.48 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.84-3.45 (m, 2H), 3.22-2.96 (m, 1H), 2.60-2.26 (m, 6H), 2.25-1.99 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 551,2.

Пример 206

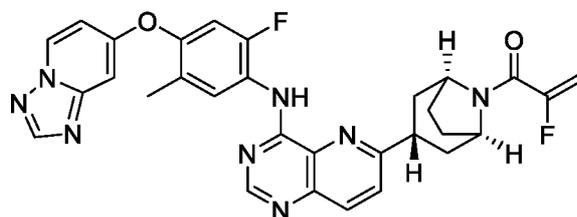


1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (15,3 мг, 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.33 (d, *J* = 2,9 Гц, 1H), 8.84-8.76 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 7.64 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6.97 (d, *J* = 10,9 Гц, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, *J* = 16,8, 10,2 Гц, 1H), 6.44 (dd, *J* = 16,8, 2,1 Гц, 1H), 5.74 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Гц,

1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 5H), 2.06-1.90 (m, 3H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,2$.

Пример 207



1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-он

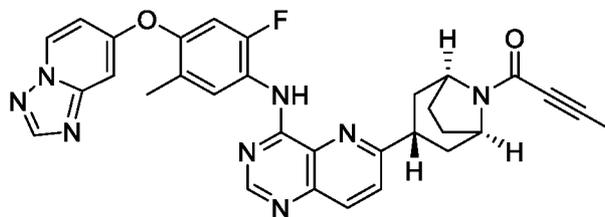
Стадия А: В сосуде объемом 40 мл $\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2$ (6,5 мг, 7,1 мкмоль), $\text{NiBr}_2 \cdot \text{dtbbpy}$ (17,3 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N -(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d] пиримидин-4-амин (200 мг, 0,47 ммоль), растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд на 40 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль), *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (216 мг, 0,95 ммоль) и добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (76 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *трет*-бутил-(1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (105,4 мг, 37%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 597,2$.

Стадия В: Трифторуксусную кислота (262 мкл, 3,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (101,5 мг, 0,17 ммоль) в DCM (1,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли

EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (84,3 мг, 100%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 497,2.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (50 масс.%) в DMF (240 мкл, 0,40 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор DIPEA (0,14 мл, 0,81 ммоль), N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((1R,3r,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (20 мг, 0,04 ммоль) и 2-фторакриловой кислоты (18 мг, 0,20 ммоль) в DMF (0,75 мл) при 23°C на воздухе. После 1 часа при 50°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом (3X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали картриджем с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-фторпроп-2-ен-1-она (5,0 мг, 22%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.36 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8.84-8.78 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 5.51 (dd, J = 47.3, 3,2 Гц, 1H), 5.17 (dd, J = 16.5, 3,2 Гц, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 3.57 (tt, J = 11.8, 5,4 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.13-1.90 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109.05 (dd, J = 47.2, 16,6 Гц, 1F), -130.09 (t, J = 10,0 Гц, 1F). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 569,2.

Пример 208

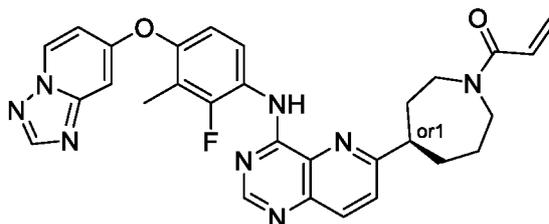


1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бут-2-ин-1-он

Получали по методике Примера 207, используя бут-2-иновую кислоту вместо 2-

фторакриловой кислоты, с получением 1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бут-2-ин-1-она (7,5 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.35 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8.52 (dd, J = 6.8, 1,4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 4.85 (dt, J = 6.3, 2,9 Гц, 1H), 4.70 (dt, J = 6.3, 2,9 Гц, 1H), 3.57 (tt, J = 11.7, 5,4 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 5H), 2.02 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 563,2.

Пример 209



rel-(*R*)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

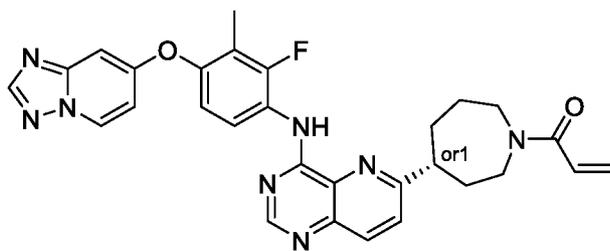
Стадия А: В сосуде объемом 40 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,5 мг, 7,1 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (17,2 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение S, 200 мг, 0,47 ммоль), растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд на 20 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (204 мг, 0,95 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (76 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *гас-трет*-бутил-(*R*)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-

илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (30% EtOH/CO₂, 60 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 2 см x 25 см Whelk-01 RR) с получением *rel-трет-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата* (38 мг, 14%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 585,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,10 мл, 1,3 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата* (38 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин* (19,9 мг, 63%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 485,2. $[\alpha]_D^{23} = -4,6$.

Стадия С: Акрилоилхлорид (25 мкл, 0,01 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин* (7,6 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (5,5 мкл, 0,03 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он* (5,6 мг, 66%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.83-8.72 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.00-3.53 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 539,2.

Пример 210



rel-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он

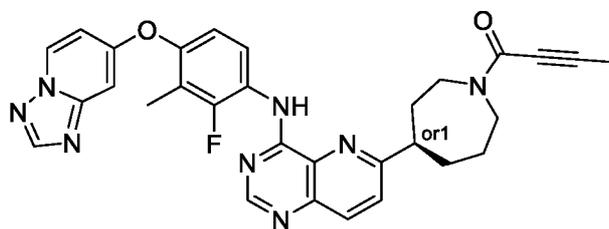
Стадия А: В сосуде объемом 40 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,5 мг, 7.1 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (17,2 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0.47 ммоль), растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд объемом 20 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (204 мг, 0,95 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (76 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом от 1-10% MeOH/DCM, с получением *гас-трет*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата. Очищенную смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (30% EtOH/CO₂, 60 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 2 см x 25 см Whelk-01 RR) с получением *rel*-*трет*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (42 мг, 15%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 585,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,11 мл, 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-

карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (29,1 мг, 88%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 485,2. [α]_D²³ = +6,4.

Стадия С: Акрилоилхлорид (33 мкл, 0,02 ммоль) в виде 0,5М раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (10 мг, 0,02 ммоль) и DIPEA (7,2 мкл, 0,04 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-она (5,2 мг, 47%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.83-8.72 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.00-3.53 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.20-2.05 (m, 3H), 2.03-1.75 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 539,2.

Пример 211



rel-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)бут-2-ин-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 40 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,5 мг, 7,1 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-κN1,κN1']дибром-никель (17,2 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-

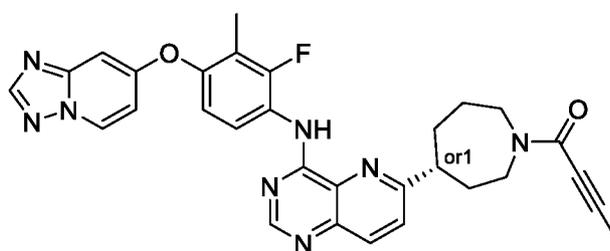
а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,47 ммоль) растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд на 20 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (204 мг, 0,95 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (76 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *гас-трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (30% EtOH/CO₂, 60 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 2 см x 25 см Whelk-01 RR) с получением *гел-трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (38 мг, 14%). m/z (ЭРИ) M+1 = 585,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,1 мл, 1,3 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *гел-трет*-бутил-(R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (38 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *гел*-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (19,9 мг, 63%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 485,2. $[\alpha]_D^{23} = -4,6$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (50 масс.%) в DMF (23 мкл, 0,04 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор DIPEA (14 мкл, 0,08 ммоль), *гел*-(R)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (7,7 мг, 0,02 ммоль) и бут-

2-иновой кислоты (2,0 мг, 0,02 ммоль) в DMF (0,75 мл) при 23°C на воздухе. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом (3X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)бут-2-ин-1-она (2,2 мг, 25%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.84-8.72 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.18-3.84 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.20-2.06 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 551,2.

Пример 212



rel-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)бут-2-ин-1-он

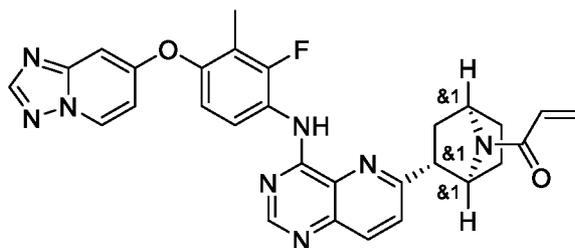
Стадия А: В сосуде на 40 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,5 мг, 7,1 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (17,2 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (200 мг, 0,47 ммоль) растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд на 20 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль) и *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилат (204 мг, 0,95 ммоль) добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (76 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в

вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rac*-*trans*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата. Очищенную смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (30% EtOH/CO₂, 60 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 2 см x 25 см Whelk-01 RR) с получением *rel-trans*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (42 мг, 15%-ный выход, 99% чистота). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 585,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,11 мл, 1,4 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-trans*-бутил-(S)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-карбоксилата (40 мг, 0,07 ммоль) в DCM (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водный слой экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (29,1 мг, 88%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 485,2. $[\alpha]_D^{23} = +6,4$.

Стадия С: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (50 масс.%) в DMF (32 мкл, 0,06 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор DIPEA (19 мкл, 0,11 ммоль), *rel*-(S)-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(азепан-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (10,7 мг, 0,02 ммоль) и бут-2-иновой кислоты (2,8 мг, 0,03 ммоль) в DMF (0,75 мл) при 23°C на воздухе. Через 2 часа реакционную смесь разбавляли водой и EtOAc, и водный слой экстрагировали EtOAc (3X). Объединенные органические слои промывали рассолом (3X), сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)бут-2-ин-1-он (4,3 мг, 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.45 (s, 1H), 8.84-8.72 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 4.18-3.84 (m, 2H), 3.82-3.62 (m, 2H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.20-2.06 (m, 3H), 2.07-2.01 (m, 3H), 2.00-1.83 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 551,2.

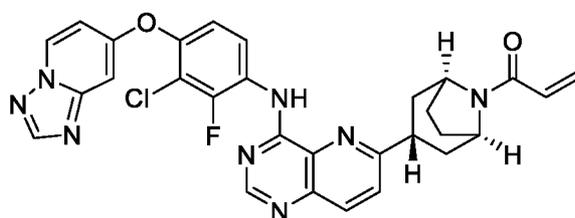
Пример 213



rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (6,0 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.79-9.25 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.48-8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.56-6.25 (m, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.76-5.35 (m, 1H), 5.28-4.95 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.58-2.18 (m, 5H), 2.15-1.61 (m, 4H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 537,2.

Пример 214



1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (6,8 мг, 54%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.43 (d, *J* = 3,1 Гц, 1H), 8.92 (dd, *J* = 9.1, 8,5 Гц, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.57-

8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2,1 Гц, 1H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.47 (dd, J = 16.8, 2,2 Гц, 1H), 5.77 (dd, J = 10.2, 2,2 Гц, 1H), 4.99-4.93 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 3.60 (tt, J = 12.0, 6,3 Гц, 1H), 2.37-1.86 (m, 8H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 571,2$.

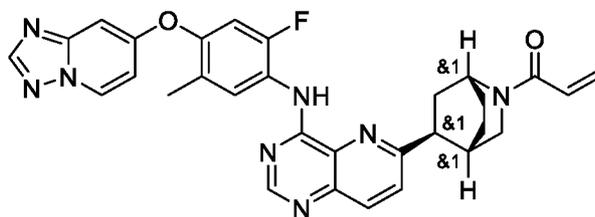
Пример 215



1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1R,3r,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он (24,1 мг, 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2,2 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2,2 Гц, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 4.57-4.50 (m, 1H), 3.58 (tt, J = 11.6, 5,5 Гц, 1H), 2.38-2.26 (m, 4H), 2.26-1.90 (m, 7H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 533,2$.

Пример 216

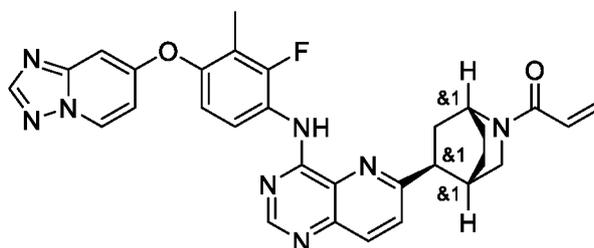


rac-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин

вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *рас*-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (6,4 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.53-9.47 (m, 1H), 8.96-8.84 (m, 2H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.00-6.83 (m, 3H), 6.67-6.52 (m, 1H), 6.50-6.31 (m, 1H), 5.81-5.66 (m, 1H), 4.93-4.20 (m, 1H), 3.94-3.45 (m, 3H), 2.81-2.53 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 5H), 2.06-1.68 (m, 4H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 551,2.

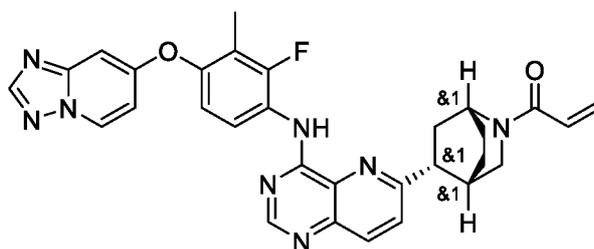
Пример 217



рас-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *рас*-1-((1*R*,4*S*,5*S*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (9,1 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.58-9.53 (m, 1H), 8.93-8.81 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.52-6.30 (m, 1H), 5.84-5.65 (m, 1H), 5.00-4.20 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.89-2.58 (m, 1H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 2H), 1.86-1.57 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 551,2.

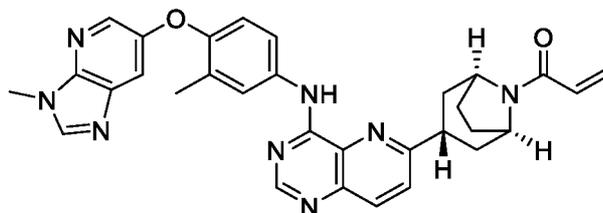
Пример 218



rac-1-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1*R*,4*S*,5*R*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (5,2 мг, 64%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.39-9.34 (m, 1H), 8.83-8.77 (m, 1H), 8.74-8.60 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.26-8.22 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.69-6.25 (m, 2H), 5.70-5.59 (m, 1H), 4.95-4.18 (m, 1H), 3.89-3.60 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 1H), 2.51-2.22 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 3H), 2.14-1.79 (m, 4H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 551,2.

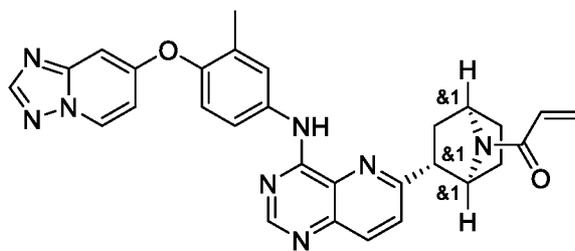
Пример 219



1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-*N*-(3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо *N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (9,1 мг, 59%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 8.09 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2,7 Гц, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 6.92 (d, *J* = 8,7 Гц, 1H), 6.59 (dd, *J* = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.46 (dd, *J* = 16.8, 2,2 Гц, 1H), 5.75 (dd, *J* = 10.2, 2,2 Гц, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.57 (tt, *J* = 11.6, 5,6 Гц, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.33-1.88 (m, 8H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 547,3.

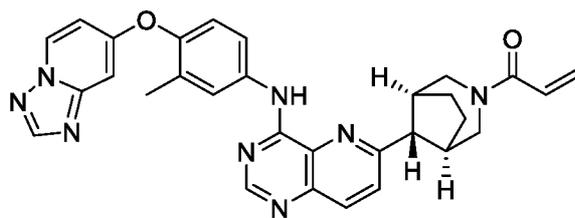
Пример 220



rac-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением *rac*-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он (13,4 мг, 62%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.34-9.39 (m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.39-8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.61-7.40 (m, 1H), 7.18-7.09 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.57-5.85 (m, 2H), 5.73-5.49 (m, 1H), 5.28-4.99 (m, 1H), 4.63-4.16 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.74-2.30 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 3H), 2.18-1.89 (m, 3H), 1.89-1.60 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 519,2.

Пример 221

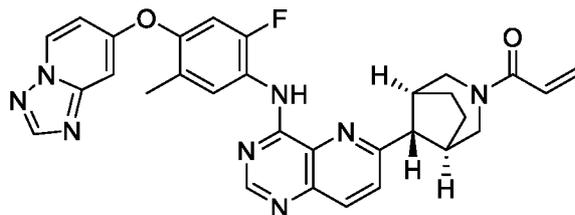


1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-(1*R*,5*S*,8*r*)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-

метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-она (4,9 мг, 51%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (dd, $J = 7.4, 0.7$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.91-7.82 (m, 2H), 7.73 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Гц, 1H), 6.34 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Гц, 1H), 5.73 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 4.02 (d, $J = 12.3$ Гц, 1H), 3.49 (d, $J = 12.3$ Гц, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.06 (d, $J = 13.1$ Гц, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91-1.73 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 533,3$.

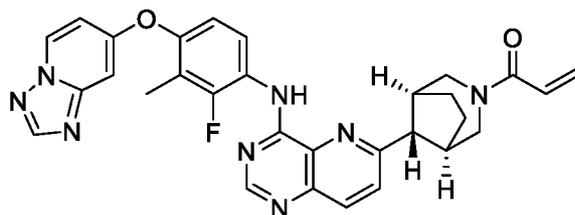
Пример 222



1-((1R,5S,8r)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-(1R,5S,8r)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1R,5S,8r)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-она (2,0 мг, 33%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.43 (d, $J = 3.2$ Гц, 1H), 8.91-8.82 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, $J = 16.8, 10.6$ Гц, 1H), 6.33 (dd, $J = 16.8, 1.9$ Гц, 1H), 5.72 (dd, $J = 10.6, 1.9$ Гц, 1H), 4.71-4.64 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.47 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.05 (d, $J = 13.2$ Гц, 1H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.95-1.73 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,3$.

Пример 223

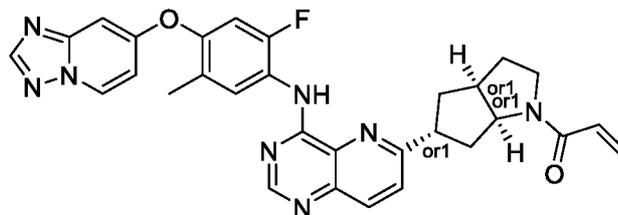


1-((1R,5S,8r)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-

метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя *трет*-бутил-(1*R*,5*S*,8*r*)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1*R*,5*S*,8*r*)-8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-она (1,7 мг, 27%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8.88-8.79 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.75 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6.33 (dd, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5.72 (dd, J = 10,6, 2,0 Гц, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.48 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.22 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.01-1.76 (m, 2H), 1.71-1.60 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 551,3.

Пример 224



rel-1-((3*aR*,5*S*,6*aR*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 40 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (6,5 мг, 7,1 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-κN1,κN1']дибром-никель (17,3 мг, 36 мкмоль), хинуклидин (105 мг, 0,95 ммоль), фталимид (15,7 мг, 0,11 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*] пиримидин-4-амин (200 мг, 0,47 ммоль) растворяли/суспендировали в DMA (4,8 мл). В отдельный сосуд объемом 40 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-3-иум-2-ид (394 мг, 1,0 ммоль) и гас-*трет*-бутил-(3*aS*,6*aR*)-5-гидроксигексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-карбоксилат (216 мг, 0,95 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (4,8 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (77 мкл, 0,95 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой

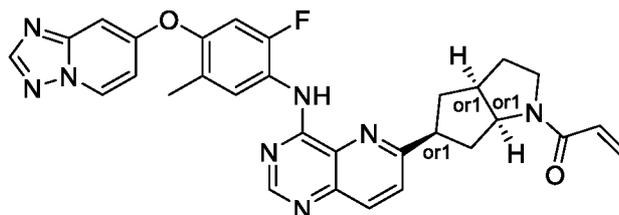
Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 750 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rac-трет*-бутил-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (50% EtOH/CO₂, 50 мл/мин, 35 °С; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 30 мм x 250 мм AD-H) с получением *rel-трет*-бутил-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (22 мг, 7,8%). m/z (ЭРИ) M+1 = 597,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (57 мкл, 0,74 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-трет*-бутил-(3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-карбоксилата (22 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel-N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((3aR,5S,6aR)-октагидроциклопента[b]пиррол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (14,3 мг, 78%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 497,2.

Стадия С: Акрилоилхлорид (46 мкл, 0,02 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel-N*-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-((3aR,5S,6aR)-октагидроциклопента[b]пиррол-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (14,3 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (0,01 мл, 0,06 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel-1*-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-

1(2H)-ил)проп-2-ен-1-она (10,2 мг, 64%). Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.43-9.39 (m, 1H), 8.91-8.79 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.64-6.48 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.84-3.45 (m, 2H), 3.22-2.96 (m, 1H), 2.60-2.26 (m, 6H), 2.25-1.99 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,2$. $[\alpha]_D^{23} = +38,60^\circ$.

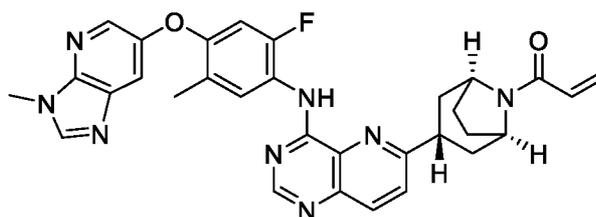
Пример 225



rel-1-((3*aS*,5*R*,6*aS*)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[*b*]пиррол-1(2*H*)-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 224, используя оставшийся после хиральной препаративной СФХ энантиомер. Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.43-9.39 (m, 1H), 8.91-8.79 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.08 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.64-6.48 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.74-5.66 (m, 1H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.84-3.45 (m, 2H), 3.22-2.96 (m, 1H), 2.60-2.26 (m, 6H), 2.25-1.99 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,2$. $[\alpha]_D^{23} = -32,59^\circ$.

Пример 226

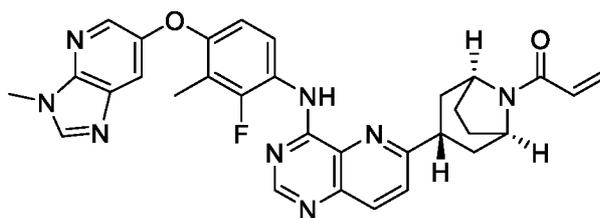


1-((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-

карбоксилата, с получением 1-(((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (22,1 мг, 74%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.11 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 6.68 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 2,1 Гц, 1H), 5.72 (dd, J = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.38 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 2.29-1.85 (m, 6H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 565,2.

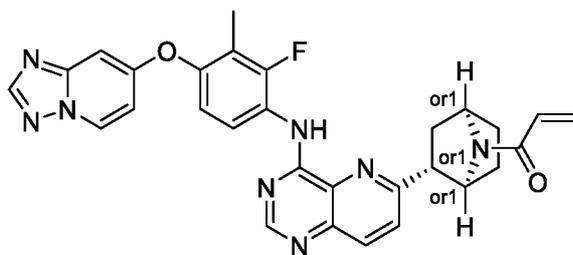
Пример 227



1-(((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-(((1*R*,3*r*,5*S*)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-она (10,0 мг, 44%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.29 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.10 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 6.73 (dd, J = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2,2 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.2, 2,2 Гц, 1H), 5.00-4.93 (m, 1H), 4.57-4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.64-3.51 (m, 1H), 2.32 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.26-1.89 (m, 6H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 565,2.

Пример 228



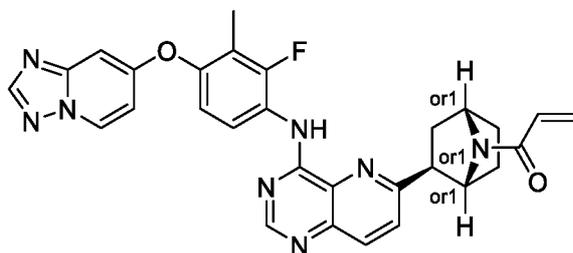
rel-1-((1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (1,3 мг, 1,4 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (3,5 мг, 7,1 мкмоль), хинуклидин (21 мг, 0,19 ммоль), фталимид (3,1 мг, 0,02 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение S, 40 мг, 0,10 моль) растворяли/суспендировали в DMA (1,0 мл). В отдельный сосуд объемом 8 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[*d*]оксазол-3-иум-2-ид (79 мг, 0,20 ммоль) и *трет*-бутил-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (43 мг, 0,19 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (1,0 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (15 мкл, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 1200 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Четыре реакции проводили параллельно с получением желаемого количества продукта после хирального разделения. Реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *рас*-*трет*-бутил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (40% EtOH (0,1% DEA)/CO₂, 85 мл/мин, 35°C; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 30 мм x 250 мм Regis Whelk-01 RR) с получением *rel*-*трет*-бутил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (26 мг, 12%). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 583,2.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (69 мкл, 0.89 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-mprem*-бутил-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (26 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1S,2R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (18,8 мг, 87%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 483,2.

Стадия С: Акрилоилхлорид (44 мкл, 0,02 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1S,2R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (13,2 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (9,5 мкл, 0,06 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (8,1 мг, 55%). Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.79-9.25 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.48-8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.56-6.25 (m, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.76-5.35 (m, 1H), 5.28-4.95 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.58-2.18 (m, 5H), 2.15-1.61 (m, 4H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 537,2. [α]_D²³ = -86,67°.

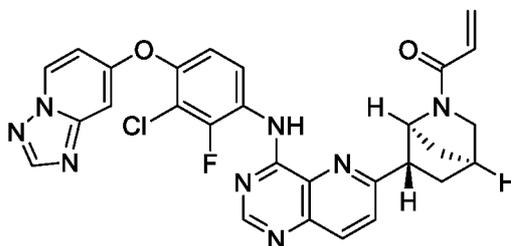
Пример 229



rel-1-((1R,2S,4S)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 228, используя энантиомер, оставшийся после хиральной препаративной СФХ. Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.79-9.25 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.48-8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.02-6.86 (m, 3H), 6.56-6.25 (m, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.76-5.35 (m, 1H), 5.28-4.95 (m, 1H), 4.62-4.45 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.58-2.18 (m, 5H), 2.15-1.61 (m, 4H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 537,2. $[\alpha]_D^{23} = +112,00^\circ$.

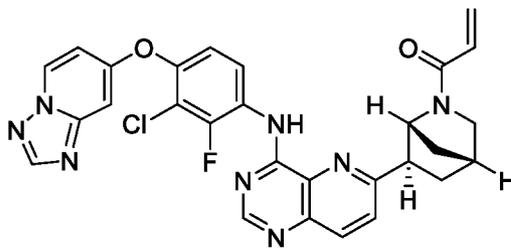
Пример 230



1-((1S,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин и (1S,4R,6S)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1S,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (6,1 мг, 56%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.52-9.44 (m, 1H), 9.04-8.94 (m, 1H), 8.88-8.82 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24-8.14 (m, 1H), 7.91-7.61 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.71-6.31 (m, 2H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.95-4.64 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.71-2.29 (m, 1H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 557,1.

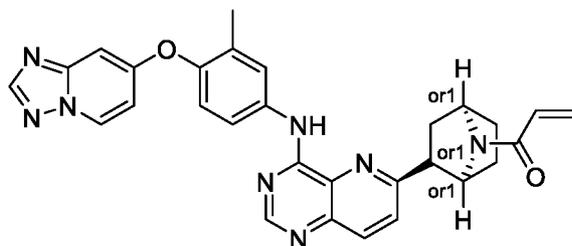
Пример 231



1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 189, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-(1R,4S,6R)-6-гидрокси-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат вместо *трет*-бутил-4-гидроксиазепан-1-карбоксилата, с получением 1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-она (6,3 мг, 57%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.52-9.44 (m, 1H), 9.04-8.94 (m, 1H), 8.88-8.82 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24-8.14 (m, 1H), 7.91-7.61 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.71-6.31 (m, 2H), 5.80-5.71 (m, 1H), 4.95-4.64 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 2H), 3.45-3.33 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.71-2.29 (m, 1H), 2.20-1.92 (m, 2H), 1.87-1.64 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 557,1$.

Пример 232



rel-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (1,4 мг, 1,5 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (3,6 мг, 7,4 мкмоль), хинуклидин (22 мг, 0,20 ммоль), фталимид (3,3 мг, 0,02 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение Y, 40 мг, 0,10 ммоль) растворяли/суспендировали в DMA (1,0 мл). В

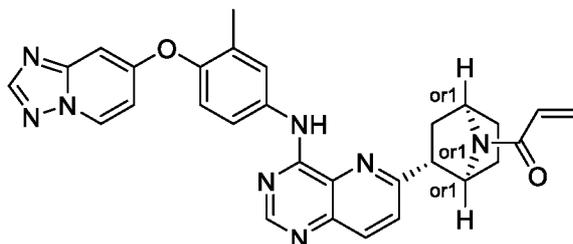
отдельный сосуд объемом 8 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (82 мг, 0,21 ммоль) и *трет*-бутил-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (42 мг, 0,2 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (1,0 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (16 мкл, 0,20 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 1200 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Три реакции проводили параллельно с получением желаемого количества продукта после хирального разделения. Реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 24 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rac*-*трет*-бутил-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (40% iPrOH(0,1% DEA)/CO₂, 70 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 30 мм x 250 мм AD-H) с получением *rel*-*трет*-бутил-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (32 мг, 19%). m/z (ЭРИ) M+1 = 565,2.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (87 мкл, 1,1 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-*трет*-бутил-(1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (32 мг, 0,06 ммоль) в DCM (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)-6-((1S,2R,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (22,3 мг, 85%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 465,2.

Стадия С: Акрилоилхлорид (96 мкл, 0,05 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-

2-фтор-3-метилфенил)-6-((1S,4R,5R)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (22,3 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (15,7 мкл, 0,10 ммоль) в DCM (0,5 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-она (18,0 мг, 72%). Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.28-9.38 (m, 1H), 8.77-8.71 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.41-8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.63-7.41 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.54-5.85 (m, 2H), 5.73-4.95 (m, 2H), 4.61-4.17 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.80-2.31 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 519,2. [α]_D²³ = +123,97°.

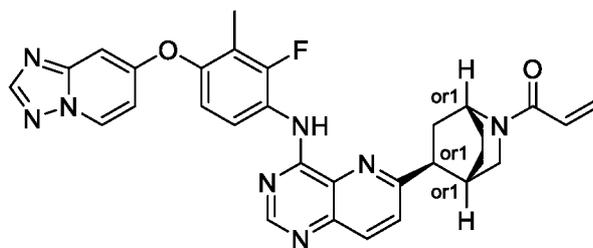
Пример 233



rel-1-((1R,2S,4S)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 232, используя энантиомер, оставшийся после хиральной препаративной СФХ. Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10.28-9.38 (m, 1H), 8.77-8.71 (m, 1H), 8.52-8.45 (m, 1H), 8.41-8.23 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.63-7.41 (m, 1H), 7.20-7.06 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.54-5.85 (m, 2H), 5.73-4.95 (m, 2H), 4.61-4.17 (m, 1H), 3.44-3.32 (m, 1H), 2.80-2.31 (m, 1H), 2.31-2.25 (m, 3H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 3H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 519,2. [α]_D²³ = -66,85°.

Пример 234



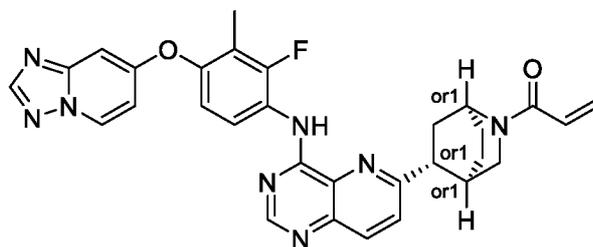
rel-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сосуде объемом 8 мл (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[(2-пиридинил)фенил]иридия(III) гексафторфосфат (1,3 мг, 1,4 мкмоль), (SP-4-2)-[4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-кN1,кN1']дибром-никель (3,5 мг, 7,1 мкмоль), хинуклидин (21 мг, 0,19 ммоль), фталимид (3,1 мг, 0,02 ммоль) и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (40 мг, 0,10 ммоль) растворяли/суспендировали в DMA (1,0 мл). В отдельный сосуд объемом 8 мл, содержащий 5,7-ди-*трет*-бутил-3-фенил-3-(тетрафтор-15-боранеил)-2,3-дигидробензо[d]оксазол-3-иум-2-ид (79 мг, 0,20 ммоль) и *трет*-бутил-5-гидрокси-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (43 мг, 0,19 ммоль), добавляли дегазированный МТВЕ (1,0 мл) под азотом. После перемешивания в течение 5 минут добавляли пиридин (15 мкл, 0,19 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 10 минут раствор переносили в шприц и фильтровали через шприцевой фильтр в реакционный сосуд, содержащий никелевый и иридиевый компоненты. Сосуд затем закрывали и продували азотом в течение 10 минут, герметизировали пленкой Parafilm и облучали светом 450 нм в интегрированном фотореакторе в течение 12 часов (интенсивность 100%, перемешивание 1200 об/мин, максимальная скорость вращения вентилятора). Четыре реакции проводили параллельно с получением желаемого количества продукта после хирального разделения. Реакционные смеси объединяли и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 40 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *рас*-*трет*-бутил-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата. Смесь энантиомеров затем разделяли хиральной препаративной СФХ (30% MeOH(0,1% DEA)/CO₂, 60 мл/мин; давление на выходе 100 бар, с использованием колонки 30 мм x 250 мм OD-H) с получением *rel*-*трет*-бутил-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (23 мг, 10%). m/z (ЭРИ) M+1 = 597,2.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (59 мкл, 0,77 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *rel-mprem*-бутил-(1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (23 мг, 0,04 ммоль) в DCM (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 часов, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1R,4S,5S)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (17,1 мг, 89%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) M+1 = 497,1.

Стадия С: Акрилоилхлорид (69 мкл, 0,03 ммоль) в виде 0,5M раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор *rel*-N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-((1R,4S,5S)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (17,1 мг, 0,03 ммоль) и DIPEA (11,1 мкл, 0,07 ммоль) в DCM (0,4 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением *rel*-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (15,0 мг, 79%). Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.58-9.53 (m, 1H), 8.93-8.81 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.52-6.30 (m, 1H), 5.84-5.65 (m, 1H), 5.00-4.20 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.89-2.58 (m, 1H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 2H), 1.86-1.57 (m, 1H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 551,2. [α]_D²³ = +26,48°.

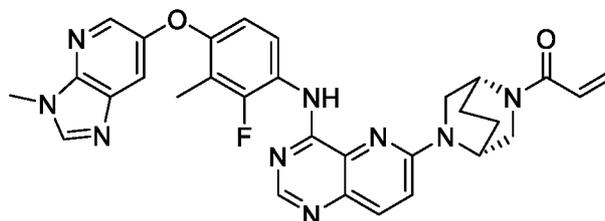
Пример 235



rel-1-((1S,4R,5R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

Получали по методике Примера 234, используя энантиомер, оставшийся после хиральной препаративной СФХ. Стереохимия этого единственного энантиомера была присвоена произвольно. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.58-9.53 (m, 1H), 8.93-8.81 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.68-6.53 (m, 1H), 6.52-6.30 (m, 1H), 5.84-5.65 (m, 1H), 5.00-4.20 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 2H), 3.79-3.65 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 2.89-2.58 (m, 1H), 2.49-2.29 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.14-1.87 (m, 2H), 1.86-1.57 (m, 1H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 551,2$. $[\alpha]_D^{23} = -10,76^\circ$.

Пример 236



1-((1R,4R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

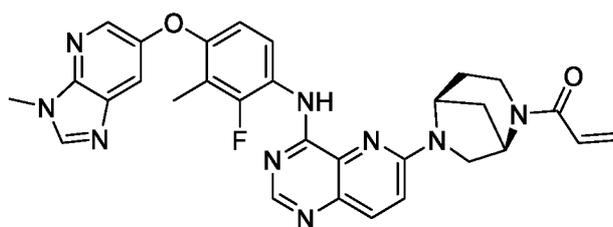
Стадия А: В сосуд добавляли 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение НН, 30 мг, 0,07 ммоль) и (1R,4R)-*трет*-бутил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилат (29 мг, 0,14 ммоль), затем добавляли DMSO (0,46 мл) и DIPEA (24 мкл, 0,14 ммоль). Смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 6 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой и насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, и твердое вещество промывали водой, затем растворяли в CHCl_3 и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (12G RediSep, от 2 до 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением *трет*-бутил-(1R,4R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (38 мг, 90%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) $M+1 = 612,2$.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (91 мкл, 1,2 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(1R,4R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-

имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-карбоксилата (36,1 мг, 0,06 ммоль) в DCM (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-((1*R*,4*R*)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (29,0 мг, 96%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 512,2.

Стадия С: Акрилоилхлорид (0,11 мл, 0,06 ммоль) в виде 0,5*M* раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1*R*,4*R*)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-*N*-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (29,0 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (19,7 мкл, 0,11 ммоль) в DCM (0,6 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-((1*R*,4*R*)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он (25,8 мг, 81%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.63-8.53 (m, 2H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.14-7.94 (m, 2H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.79-6.72 (m, 1H), 6.66-6.35 (m, 2H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.11-4.38 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.79 (m, 1H), 3.76-3.58 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 3H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.09-1.90 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) *M*+1 = 566,2.

Пример 237



1-((1*R*,5*S*)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он

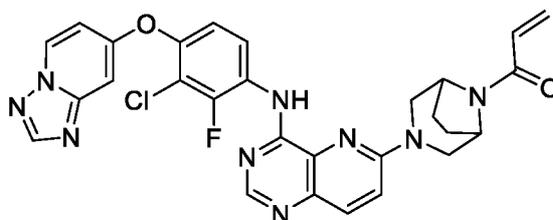
Стадия А: В сосуд добавляли 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (34 мг, 0,08 ммоль) и (1R,5S)-2,6-диаза-бицикло[3.2.1]октан-2-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (33 мг, 0,16 ммоль), затем добавляли DMSO (0,52 мл) и DIPEA (20 мкл, 0,12 ммоль). Смесь затем нагревали до 100°C, при этом ее перемешивали в течение 6 часов. Смесь затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Полученное твердое вещество выделяли вакуумной фильтрацией, и твердое вещество промывали водой, растворяли в CHCl₃ и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт затем очищали колоночной хроматографией (12G RediSep, от 2 до 8% MeOH/CH₂Cl₂) с получением *трет*-бутил-(1R,5S)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (45,9 мг, 96%) в виде твердого вещества. m/z (ЭРИ) M+1 = 612,3.

Стадия В: Трифторуксусную кислоту (0,12 мл, 1,5 ммоль) добавляли в перемешиваемый раствор *трет*-бутил-(1R,5S)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (45,9 мг, 0,08 ммоль) в DCM (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 часа, после чего разбавляли EtOAc и гасили 10%-ным K₂CO₃. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3X), и объединенные органические слои промывали 10%-ным K₂CO₃. Органический слой затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-((1R,5S)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (36,5 мг, 95%), который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. m/z (ЭРИ) M+1 = 512,2.

Стадия С: Акрилоилхлорид (0,14 мл, 0,07 ммоль) в виде 0,5М раствора в DCM добавляли в перемешиваемый раствор 6-((1R,5S)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (36,5 мг, 0,07 ммоль) и DIPEA (24,9 мкл, 0,14 ммоль) в DCM (0,8 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при этой температуре, после чего распределяли между 10%-ным K₂CO₃ и DCM. Водную фазу экстрагировали DCM (3X). Объединенные органические слои затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, и неочищенный остаток очищали на картридже с 4 г диоксида кремния, элюируя с градиентом 1-10% MeOH/DCM, с получением 1-((1R,5S)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-

ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-она (37,5 мг, 92%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 8.65-8.56 (m, 2H), 8.32-8.26 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00-7.93 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.71-6.47 (m, 1H), 6.37-6.29 (m, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.64-4.84 (m, 1H), 4.57-3.84 (m, 4H), 3.73-3.58 (m, 2H), 3.42-3.21 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 3H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 2H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 566,2$.

Пример 238



1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он

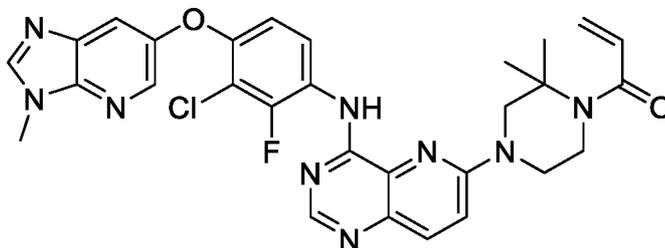
Стадия А: N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин гидрохлорид (40 мг, 0,084 ммоль), 3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый эфир (53 мг, 0,25 ммоль), DMSO (0,5 мл) и DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль) объединяли в сосуде. Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь вливали в воду (10 мл) и экстрагировали дважды DCM (10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (10 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением твердого *трет*-бутил-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (43 мг, 82%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 618,2$.

Стадия В: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (43 мг, 0,069 ммоль) в DCM (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,11 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили водным раствором K_2CO_3 . Смесь экстрагировали раствором 3:1 CHCl_3/IPP . Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением твердого N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-

амин, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии, считая выход количественным (36 мг, 100%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 518,1$.

Стадия С: В перемешиваемый раствор N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (36 мг, 0,069 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (36 мкл, 0,21 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (в сумме 2,2 мкл). После перемешивания в течение 1 часа при 0°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением продукта в виде твердого вещества, 1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он (9,9 мг, 25%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.10 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8.99 (t, $J = 8,9$ Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.54 (dd, $J = 7.1, 1,1$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J = 9,4$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J = 9.1, 2,0$ Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.60 (dd, $J = 16.8, 10,2$ Гц, 1H), 6.46 (dd, $J = 16.8, 2,0$ Гц, 1H), 5.80 (dd, $J = 10.2, 2,0$ Гц, 1H), 5.03 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4.59 (d, $J = 4,9$ Гц, 1H), 4.35 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 4.07 (d, $J = 11,9$ Гц, 1H), 3.45 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 3.27 (d, $J = 12,3$ Гц, 1H), 2.19-1.84 (m, 4H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 572,2$.

Пример 239



1-(4-(4-((3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: В сцинтилляционный флакон загружали 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (22,3 мг, 0,11 ммоль), 3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилин (Промежуточное соединение LL, 32,6 мг, 0,11 ммоль) и 2-пропанол (1,1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часов, затем охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой и экстрагировали три раза DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до оранжевого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением продукта в виде оранжевого твердого вещества, 6-хлор-N-(3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-

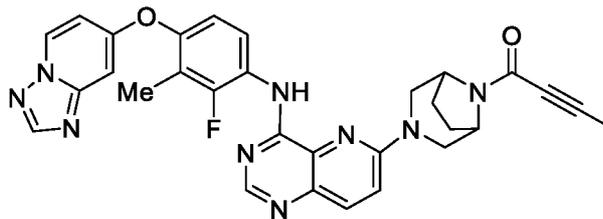
b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (24,4 мг, 48,0%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 456,1$.

Стадия В: В сосуд объемом 4 мл загружали *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат (34,4 мг, 0,16 ммоль), 6-хлор-N-(3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (24,4 мг, 0,053 ммоль), DMSO (0,5 мл) и DIPEA (0,047 мл, 0,27 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой. Смесь экстрагировали три раза DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали до масла, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии, считая выход количественным (34 мг, 100%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 634,2$.

Стадия С: В перемешиваемый раствор *трет*-бутил-4-(4-((3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (34 мг, 0,053 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,08 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем гасили водным раствором K_2CO_3 . Смесь экстрагировали DCM. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением N-(3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (11,9 мг, 42%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 534,2$.

Стадия D: В перемешиваемый раствор N-(3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (11,9 мг, 22 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли DIPEA (12 мкл, 67 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и добавляли акрилоилхлорид (1,5 мкл). После перемешивания в течение 15 минут при 0°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением продукта, 1-(4-(4-((3-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (7,3 мг, 56%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.02 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 8.77 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.67 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.16 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J = 9,3, 2,1$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J = 16,8, 10,6$ Гц, 1H), 6.26 (dd, $J = 16,8, 1,8$ Гц, 1H), 5.69 (dd, $J = 10,5, 1,8$ Гц, 1H), 4.00 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 2H) 3.84 (t, $J = 6,4, 4,9$ Гц, 2H), 1.62 (s, 6H). m/z (ЭРИ) $M+1 = 588,2$.

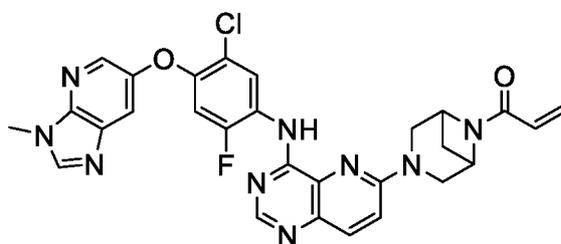
Пример 240



1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бут-2-ин-1-он

В колбу загружали N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (9,1 мг, 18 мкмоль), DMF (0,18 мл), 2-бутиновую кислоту (2,3 мг, 27 мкмоль) и DIPEA (16 мкл, 91 мкмоль). Затем добавляли пропилфосфоновый ангидрид (27 мкл 50% масс. раствора в EtOAc, 46 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали дважды EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (от 0 до 16% MeOH в DCM) с получением твердого вещества, 1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)бут-2-ин-1-она (6,3 мг, 61%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.06 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.82 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1,8 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.93 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4.75 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 4.32 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4.17-4.09 (m, 1H), 3.36 (dt, J = 12.4, 3,0 Гц, 2H), 2.21 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.13-2.00 (m, 5H), 1.98-1.85 (m, 2H). *m/z* (ЭРИ) M+1 = 564,2.

Пример 241



1-(3-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 3-Метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ол (0,54 г, 3,6 ммоль), 1-хлор-2,4-

дифтор-5-нитробензол (0,70 г, 3,6 ммоль), Cs₂CO₃ (1,4 г, 4,3 ммоль) и DMSO (18 мл) загружали круглодонную колбу объемом 50 мл. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли этилацетатом и промывали рассолом (10X). Органические фазы сушили над Na₂SO₄, сухими наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 40 г, 0-10% MeOH/DCM) с получением 6-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина и 6-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,85 г, 73%) в виде неразделяемой смеси. m/z (ЭРИ) M+1 = 323,1.

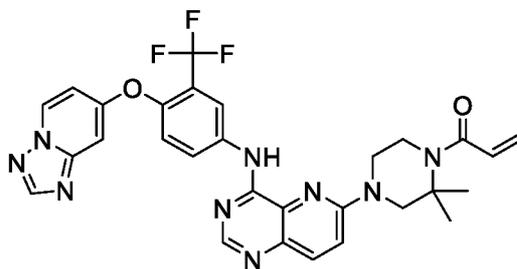
Стадия В: Смесь 6-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина и 6-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (0,85 г, 2,6 ммоль), тетрагидрофурана (13 мл), насыщенного водного раствора хлорида аммония (13 мл) и цинка (1,7 г, 26 ммоль) загружали в колбу-сборник объемом 50 мл. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли этилацетатом и фильтровали через бумажный фильтр GF/F. Органические фазы сухими наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 40 г, 100% этилацетата) с получением 5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилина (0,29 г, 37%). m/z (ЭРИ) M+1 = 293,1.

Стадия С: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (0,18 г, 0,90 ммоль), IPA (9,0 мл) и 5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилин (0,29 г, 0,90 ммоль) загружали колбу-сборник объемом 50 мл. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа и затем разбавляли смесью 25% IPA/CHCl₃ и промывали однократно 2M водным раствором K₂CO₃. Органические фазы сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-N-(5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,41 г, 100%). m/z (ЭРИ) M+1 = 456,0.

Стадия D: Синтезировали согласно Примеру 239, Стадии А-С, используя 6-хлор-N-(5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и *трет*-бутил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-карбоксилат вместо *трет*-бутил-(3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата, с получением 1-(3-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он (10 мг, 40%). m/z (ЭРИ) M+1 = 572,2. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.70 (s, 2H), 8.41 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8.05 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.56 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.48 (dd, J = 17.0, 10,4 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 1,8 Гц, 1H), 5.75

(dd, $J = 10.4, 1.8$ Гц, 1H), 4.96-4.90 (m, 1H), 4.72-4.68 (m, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11-3.88 (m, 6H), 2.98-2.88 (m, 1H), 1.79 (d, $J = 9.1$ Гц, 1H).

Пример 242



1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 1-Фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензол (0,20 г, 0,96 ммоль), [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ол (0,11 г, 0,80 ммоль), DMSO (4,0 мл) и Cs_2CO_3 (0,31 г, 0,96 ммоль) загружали в сосуд объемом 20 мл, оснащенный магнитной мешалкой. Смесь нагревали до 80°C в течение 45 минут и затем при 100°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали рассолом (10X). Органические фазы сухими наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 24 г, 30-80% этилацетата/гептан) с получением 7-(4-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (0,20 г, 76%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 325,1$.

Стадия В: Получали согласно Примеру 241, Стадии В-С, используя 7-(4-нитро-2-(трифторметил)фенокси)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин вместо смеси 6-(4-хлор-5-фтор-2-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина и 6-(2-хлор-5-фтор-4-нитрофенокси)-3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридина, с получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-(трифторметил)фенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (84 мг, 100%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 458,1$.

Стадия С: Получали согласно Примеру 238, Стадии А-С, используя N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-(трифторметил)фенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-(3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата, с получением 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (12 мг, 70%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 590,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 7.5, 0.7$ Гц, 1H), 8.32-8.23 (m, 3H),

8.02 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 2.6, 0,7 Гц, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2,6 Гц, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).

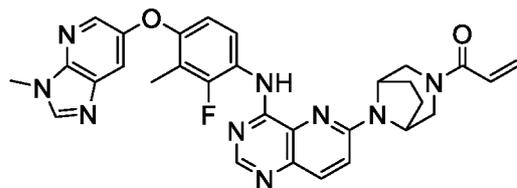
Пример 243



1-(4-(4-((4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

Синтезировали согласно Примеру 242, Стадии А-С, используя 1,3-дифтор-2-метил-4-нитробензол вместо 1-фтор-4-нитро-2-(трифторметил)бензола и бензо[d]тиазол-5-ол вместо [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-ола на стадии С, получением 1-(4-(4-((4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (9,6 мг, 58%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 570,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.05 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 2,4 Гц, 1H), 7.88 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.59 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.5, 2,2 Гц, 1H), 7.16-7.09 (m, 1H), 6.91 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.87-3.77 (m, 2H), 2.26 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.62 (s, 6H).

Пример 244

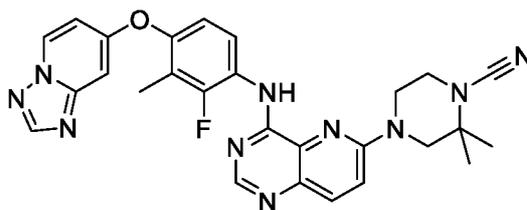


1-(8-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он

Стадия А: 4,6-Дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (0,32 г, 1,6 ммоль), 2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)анилин (0,43 г, 1,6 ммоль) и 2-пропанол (16 мл) загружали в колбу-сборник объемом 50 мл. Смесь перемешивали в течение 20 минут при 70°C и затем разбавляли смесью 25% IPA/ CHCl_3 и 2M водным раствором K_2CO_3 . Органические фазы сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,59 г, 85%), неочищенного.

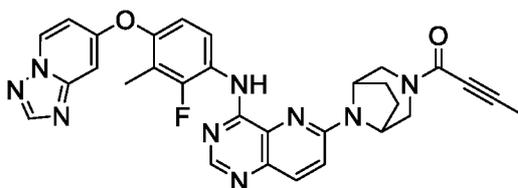
Стадия В: Синтезировали согласно Примеру 238, Стадии А-С, используя 6-хлор-N-(2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат вместо *трет*-бутил-(3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-карбоксилата, с получением 1-(8-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-она (8,1 мг, 41%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 566,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.00 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8.60 (t, $J = 11,0$ Гц, 1H), 8.30 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7.61 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J = 9,1, 1,7$ Гц, 1H), 6.56 (dd, $J = 16,8, 10,5$ Гц, 1H), 6.33 (dd, $J = 16,8, 1,9$ Гц, 1H), 5.74 (dd, $J = 10,5, 1,9$ Гц, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 13,4$ Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 3.68 (d, $J = 12,6$ Гц, 1H), 3.14 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 2.31 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 2.17-2.12 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H).

Пример 245



4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбонитрил
 N-(4-([1,2,4]Триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 40 мкмоль) добавляли к DMF (0,40 мл) с Cs_2CO_3 (52 мг, 0,16 ммоль) и цианбромидом (8,5 мг, 80 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, и затем смесь наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 12 г, 0-16% MeOH/DCM) с получением 4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбонитрила (9,5 мг, 45%). m/z (ЭРИ) $M+1 = 525,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.03 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8.82 (t, $J = 9,0$ Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7,4, 0,8$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.25 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.01 (dd, $J = 9,0, 1,8$ Гц, 1H), 6.90 (dd, $J = 7,4, 2,6$ Гц, 1H), 6.86 (dd, $J = 2,6, 0,7$ Гц, 1H), 3.94-3.87 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.21 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1.46 (s, 6H).

Пример 246



1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бут-2-ин-1-он

Стадия А: Синтезировали согласно Примеру 238, Стадии А-В, используя *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат вместо *трет*-бутил-(3аS,6аS)-гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-1(2Н)-карбоксилата и N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин вместо N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина на Стадии С, получением N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (5,4 мг, 100%). *m/z* (ЭРИ) $M+1 = 498,3$.

Стадия В: 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (50% масс. в 2-метилтетрагидрофуране) (17 мг, 27 мкмоль), бут-2-иновую кислоту (1,4 мг, 16 мкмоль), N-(4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (5,4 мг, 11 мкмоль), основание Хюнига (7,0 мг, 54 мкмоль) и DMF (0,11 мл) загружали в сосуд вместимостью драхма. Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь наносили на силикагель и очищали колоночной хроматографией (Redisep 12 г, от 0 до 14% MeOH/DCM) с получением 1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)бут-2-ин-1-она (1,1 мг, 18%). *m/z* (ЭРИ) $M+1 = 564,3$. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.09 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.82 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.2, 0,9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.22 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 4.84 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4.72 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 4.43 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 4.25 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3.61 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 3.16 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2.21 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

Пример 247

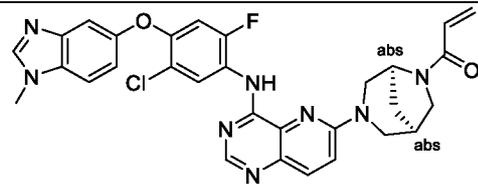


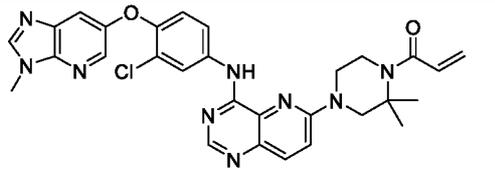
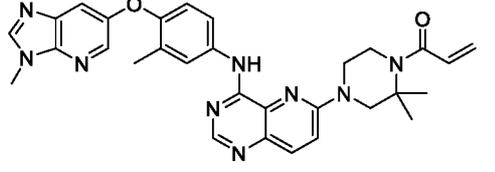
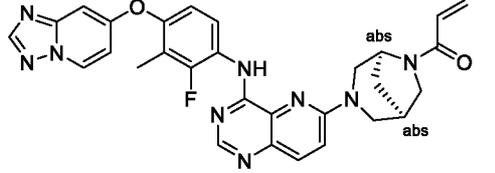
1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он

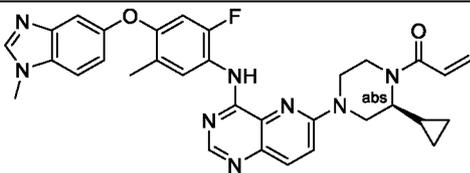
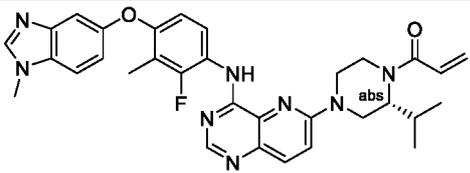
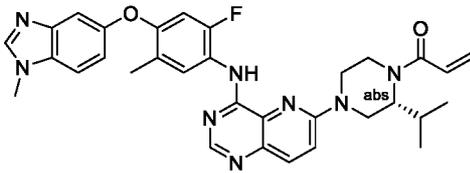
Синтезировали согласно Примеру 244, используя *трет*-бутил-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат вместо *трет*-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата на Стадии В, с получением 1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-она (6,0 мг, 59%). *m/z* (ЭРИ) $M+1 = 568,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.02 (d, $J = 3,4$ Гц, 1H), 8.66-8.55 (m, 2H), 8.29 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J = 2,5$ Гц, 1H), 7.14 (d, $J = 9,3$ Гц, 1H), 6.76 (dd, $J = 9,0, 1,7$ Гц, 1H), 6.58 (dd, $J = 16,8, 10,5$ Гц, 1H), 6.26 (dd, $J = 16,8, 1,8$ Гц, 1H), 5.69 (dd, $J = 10,6, 1,8$ Гц, 1H), 4.00 (t, $J = 5,7$ Гц, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.30 (d, $J = 2,1$ Гц, 3H), 1.62 (s, 6H).

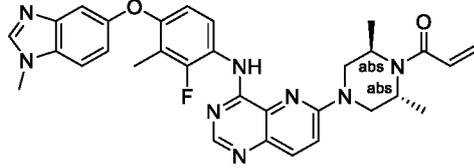
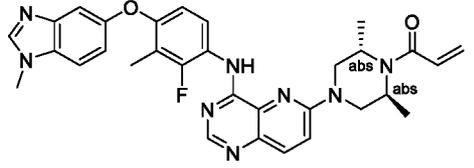
Дополнительные соединения по изобретению были получены в результате модификации способов, проиллюстрированных примерами, приведенными выше, и они представлены в Таблице 3 ниже. Способ в Таблице 3 относится к номеру приведенного выше Примера, в котором описан способ, аналогично которому соединение в этой таблице было получено, используя соответствующее промежуточное соединение или реагент.

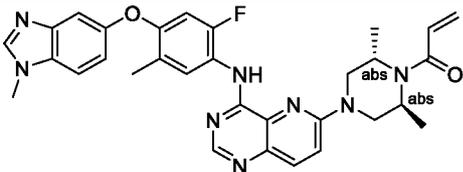
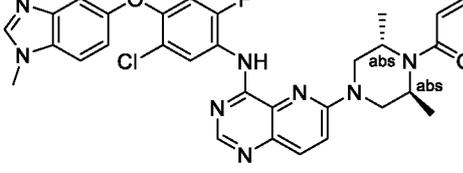
Таблица 3

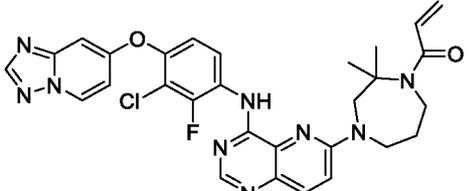
Пример № (Способ)	Структура; название согласно номенклатуре IUPAC	ЖХ-МС M^+	^1H ЯМР (м.д.); ^{19}F ЯМР (м.д.); оптическое вращение; условия хиральной ЖХВД/СФХ
248 (Пр. 162)	 <p>1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	585,25	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.12-9.02 (m, 1H), 8.93-8.86 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.06-7.80 (m, 2H), 7.51-7.32 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 8,7, 2,3$ Гц, 1H), 6.79 (d, $J = 11,7$ Гц, 1H), 6.60-6.31 (m, 2H), 5.77-5.66 (m, 1H), 4.82-4.77 (m, 1H), 4.51-4.09 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.76-3.49 (m, 2H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.27-3.08 (m, 1H), 2.93-

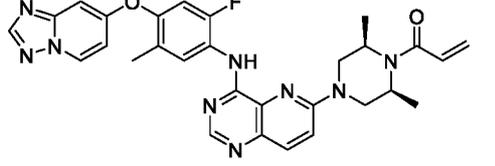
249 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-д]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	570,30	2.73 (m, 1H), 2.28-1.79 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.16 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.74 (dd, J = 8.9, 2,6 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89-3.81 (m, 4H), 1.62 (s, 6H).
250 (Пр. 162)	 <p>1-(2,2-диметил-4-(4-((3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-д]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	550,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.77 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.58 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.03-3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.36 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).
251 (Пр. 162)	 <p>1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-</p>	552,25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11-9.04 (m, 1H), 8.87-8.75 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.26-7.15 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6.92-6.86 (m,

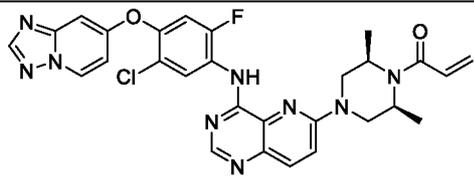
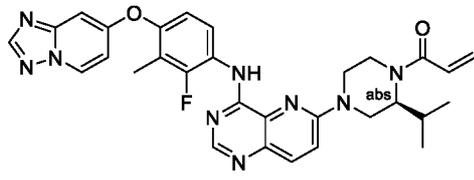
	метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он		2H), 6.49-6.36 (m, 2H), 5.84-5.57 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.57-4.13 (m, 2H), 3.82-3.49 (m, 2H), 3.48-3.08 (m, 2H), 2.96-2.74 (m, 1H), 2.31-1.59 (m, 5H).
252 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(2-циклопропил-4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	579,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.70-8.62 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39-7.28 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6.64-6.54 (m, 1H), 6.35 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 5.74 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 4.81-2.90 (m, 7H), 3.86 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.41-1.14 (m, 1H), 0.71-0.31 (m, 4H).
253 (Пр. 162)	 <p>(R)-1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	581,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98-8.93 (m, 1H), 8.63-8.51 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8,7, 2,3 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 9,0, 1,4 Гц, 1H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.46-6.29 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4.98-4.72 (m, 1H), 4.71-4.40 (m, 1H), 4.35-3.95 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81-3.36 (m, 1H), 3.27-2.92 (m, 3H), 2.37-2.00 (m, 4H), 1.23-1.15 (m, 3H), 0.93-0.87 (m, 3H).
254 (Пр. 162)	 <p>(R)-1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-</p>	543,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.74-8.59 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.27-

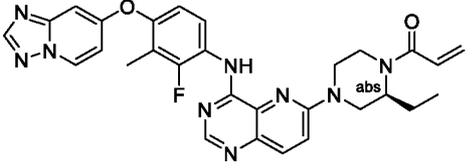
	метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.78-6.57 (m, 2H), 6.46-6.26 (m, 1H), 5.76 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4.94-4.71 (m, 1H), 4.69-4.36 (m, 1H), 4.33-3.93 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.79-3.35 (m, 1H), 3.27-2.90 (m, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.27-1.98 (m, 1H), 1.13 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0.88 (d, J = 6,8 Гц, 3H).
255 (Пр. 162)	 <p>1-((2R,6R)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.66-8.49 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2,4 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 16.6, 10,2 Гц, 1H), 6.50 (dd, J = 16.6, 2,1 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.94-3.72 (m, 9H), 2.29 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.41 (d, J = 6,4 Гц, 6H).
256 (Пр. 162)	 <p>1-((2S,6S)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.65-8.48 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.78 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 16.6, 10,2 Гц, 1H), 6.50 (dd, J = 16.6, 2,1 Гц, 1H), 4.93-3.89 (s, 6H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1.41 (d,

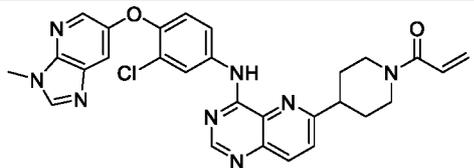
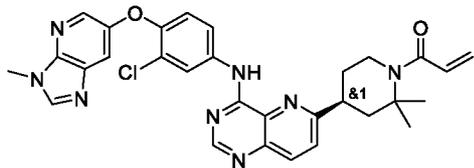
257 (Пр. 162)	 <p>1-((2S,6S)-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	<p>J = 6,4 Гц, 6H).</p> <p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8.68-8.61 (m, 2H), 8.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.5, 2,9 Гц, 2H), 7.14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.71 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6.63 (dd, J = 16.6, 10,2 Гц, 1H), 6.48 (dd, J = 16.6, 2,1 Гц, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.91-4.26 (m, 2H), 4.21-3.74 (m, 7H), 2.36 (s, 3H), 1.39 (d, J = 6,5 Гц, 6H).</p>
258 (Пр. 162)	 <p>1-((2S,6S)-4-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	587,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.10 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.39 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.80 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 6.63 (dd, J = 16.6, 10,2 Гц, 1H), 6.48 (dd, J = 16.6, 2,1 Гц, 1H), 5.78 (dd, J = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.95-4.24 (m, 2H), 4.21-3.76 (m, 7H), 1.39 (d, J = 6,5 Гц, 6H).</p>
259 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	568,30	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.13 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.87 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 6.6, 1,6 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц,</p>

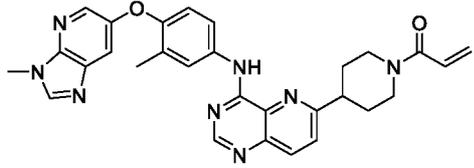
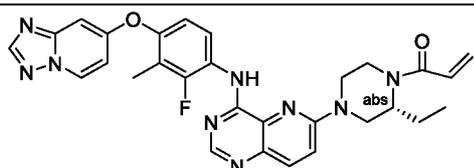
	1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он		1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.63 (dd, J = 10.4, 1,8 Гц, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.21 (d, J = 1,9 Гц, 3H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).
260 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	568,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.92 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.95 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 6.88 (dq, J = 4.4, 2,6 Гц, 2H), 6.50 (dd, J = 16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.22 (dd, J = 16.8, 1,7 Гц, 1H), 5.63 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.72-3.65 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.60 (s, 6H).
261 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметил-1,4-дiazепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	588,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 9.03 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2,0 Гц, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.51 (dd, J = 16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.23 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.64 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.73-3.66 (m, 2H), 2.14-2.04 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

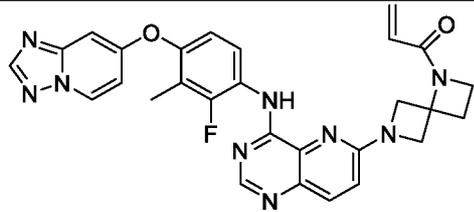
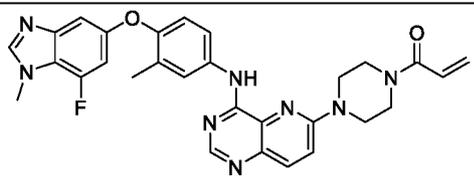
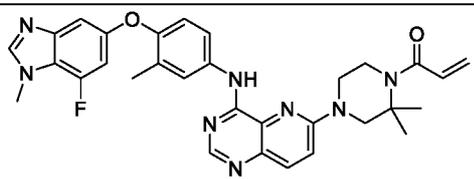
<p>262 (Пр. 162)</p>	 <p>1-(4-(4-((3-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p>587,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.16 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.85 (dd, J = 9.2, 1,9 Гц, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,7 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1,8 Гц, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.93-3.80 (m, 7H), 1.62 (s, 6H).</p>
<p>263 (Пр. 162)</p>	 <p>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-ол</p>	<p>554,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.05 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.90 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.8, 1,4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.98-4.18 (m, 4H), 3.36 (dd, J = 13.4, 4,4 Гц, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.50-1.32 (m, 6H).</p>
<p>264 (Пр. 162)</p>	 <p>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-</p>	<p>554,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.85 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.31 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40</p>

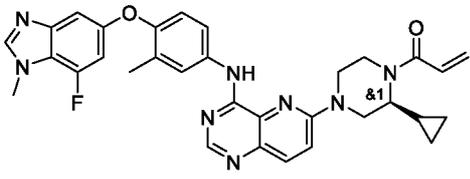
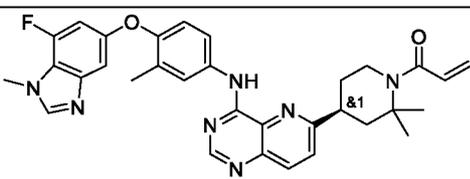
	диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		(dd, J = 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 5.02-4.23 (m, 4H), 3.37 (dd, J = 13.4, 4,4 Гц, 2H), 2.21 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 1.44-1.38 (m, 6H).
265 (Пр. 162)	 <p>1-((2S,6R)-4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	574,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.12 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16,8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10,6, 1,8 Гц, 1H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).
266 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	568,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.85 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,7 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1,6 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 16.4, 10,7 Гц, 1H), 6.47-6.29 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4.98-4.74 (m, 1H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.54-4.22 (m, 1H), 4.13-3.68 (m, 1H), 3.60-2.92 (m, 3H), 2.40-2.00 (m, 4H), 1.18 (d, J = 5,9 Гц, 3H), 0.90 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

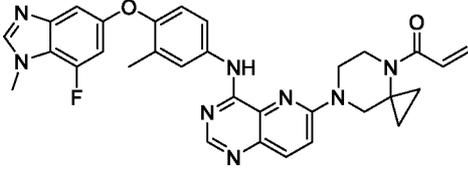
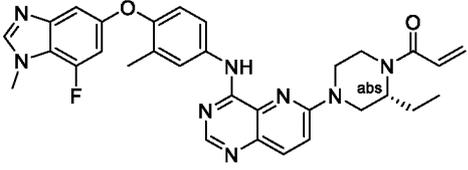
<p>267 (Пр. 162)</p>	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>568,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.07 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.85 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 1,7 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.72-6.61 (m, 1H), 6.46-6.28 (m, 1H), 5.77 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5.01-4.74 (m, 1H), 4.74-4.56 (m, 1H), 4.55-4.21 (m, 1H), 4.11-3.71 (m, 1H), 3.58-2.90 (m, 3H), 2.35-1.98 (m, 4H), 1.18 (d, J = 5,8 Гц, 3H), 0.90 (d, J = 6,7 Гц, 3H).</p>
<p>268 (Пр. 162)</p>	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>552,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.12-9.04 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 1H), 8.66-8.61 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.26-7.16 (m, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 6.68-6.32 (m, 2H), 5.84-5.63 (m, 1H), 4.89-4.13 (m, 3H), 3.82-3.52 (m, 2H), 3.48-3.08 (m, 2H), 2.98-2.76 (m, 1H), 2.23-2.18 (m, 3H), 2.15-1.86 (m, 2H).</p>
<p>269 (Пр. 162)</p>	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>554,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.08 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 1,5 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H),</p>

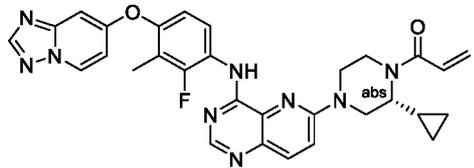
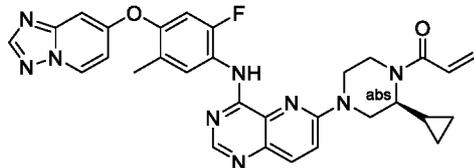
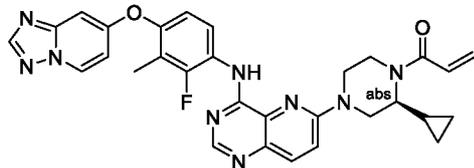
	ОН		6.43-6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.96-3.84 (m, 4H), 3.71-3.06 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1.91-1.65 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
270 (Пр. 166)	 <p>рас-(R)-1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-азаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.41 (s, 1H), 8.82-8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.10-6.80 (m, 4H), 6.41 (d, J = 16,2 Гц, 1H), 5.74 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 4.94-4.71 (m, 1H), 3.62-2.91 (m, 2H), 2.54-1.82 (m, 5H), 1.54-1.08 (m, 2H), 0.91-0.70 (m, 4H).
271 (Пр. 166)	 <p>1-(4-(4-((3-хлор-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	541,10	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8.26 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.15 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8,8, 2,5 Гц, 1H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.34 (dd, J = 16,8, 1,7 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10,5, 1,7 Гц, 1H), 4.92 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 4.22 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.40-3.11 (m, 2H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 3H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).
272 (Пр. 166)	 <p>рас-(R)-1-(4-(4-((3-хлор-4-((3-</p>	569,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.76 (d, J =

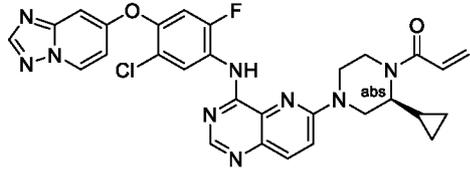
	метил-3Н-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		8,4 Гц, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16,8, 10,5 Гц, 1H), 6.19 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 5.62 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 4.00-3.80 (m, 4H), 3.49-3.29 (m, 2H), 2.29-1.97 (m, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).
273 (Пр. 166)	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-<i>b</i>]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	521,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.75 (dd, J = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.34 (dd, J = 16,8, 1,9 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10,6, 1,9 Гц, 1H), 4.92 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 4.22 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.37-3.10 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.15-2.07 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H).
274 (Пр. 162)	 <p>(<i>R</i>)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,7 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9,0, 1,6 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16,8, 10,5 Гц, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 5.78 (dd, J = 10,5, 1,8 Гц, 1H), 5.06-3.79 (m, 4H), 3.72-3.00 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1.79-1.74 (m,

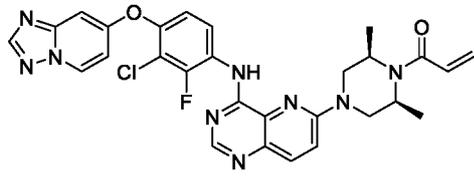
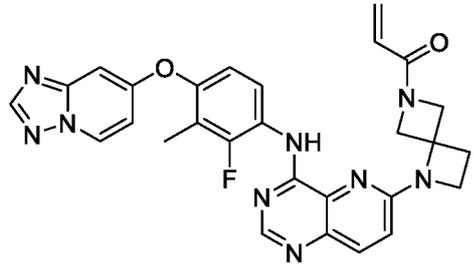
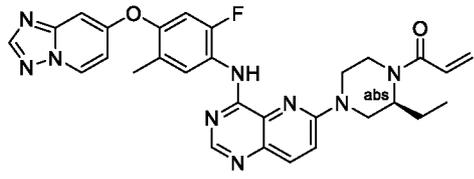
			2H), 0.99 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
275 (Пр. 162)	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.19-9.10 (m, 1H), 8.87-8.78 (m, 1H), 8.68-8.59 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04-7.88 (m, 1H), 7.03-6.85 (m, 4H), 6.61-6.31 (m, 1H), 6.17 (dd, J = 16.9, 10,3 Гц, 1H), 5.78-5.68 (m, 1H), 5.07 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 4.73-4.40 (m, 1H), 4.33-3.98 (m, 3H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.22-2.16 (m, 3H).
276 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	539,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.62-8.58 (m, 2H), 7.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.6, 2,7 Гц, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2,0 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96-3.66 (m, 8H), 2.31 (s, 2H).
277 (Пр. 162)	 <p>1-(4-(4-((4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.64-8.57 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2,7 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2,0 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.6, 1,8

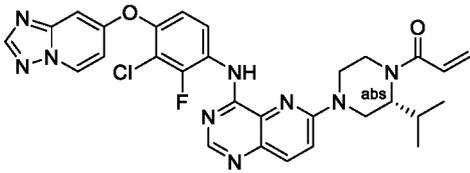
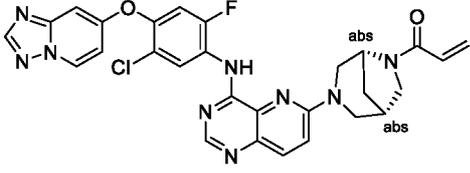
			Гц, 1H), 4.03-3.96 (m, 5H), 3.90-3.80 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).
278 (Пр. 162)	 <p>Рас-1-(2-циклопропил-4-(4-((4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	579,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.65-8.56 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2,7 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2,0 Гц, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.36 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.59 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4.48 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4.40-3.40 (m, 3H), 4.00 (d, J = 0,9 Гц, 3H), 3.32 (dd, J = 13.0, 3,6 Гц, 1H), 3.16 (td, J = 12.7, 3,6 Гц, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.35 (s, 1H), 0.72-0.38 (m, 4H).
279 (Пр. 166)	 <p>рас-1-(4-(4-((4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.81 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 12.2, 1,8 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.9, 10,5 Гц, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1,7 Гц, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

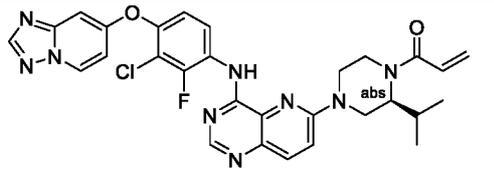
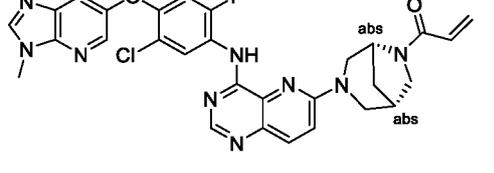
<p>280 (Пр. 166)</p>	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>497,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.42 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 1,5 Гц, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.43 (dd, J = 17.0, 2,1 Гц, 1H), 6.32 (dd, J = 17.0, 10,1 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.1, 2,1 Гц, 1H), 4.90-4.53 (m, 3H), 4.44 (dd, J = 10.0, 6,0 Гц, 1H), 4.23 (tt, J = 8.8, 5,9 Гц, 1H), 2.21 (d, J = 2,0 Гц, 3H).</p>
<p>281 (Пр. 162)</p>	 <p>1-(7-(4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>565,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.6, 2,7 Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2,0 Гц, 1H), 6.42 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 5.77 (dd, J = 10.4, 1,8 Гц, 1H), 4.08-3.93 (m, 5H), 3.85-3.80 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 4H).</p>
<p>282 (Пр. 162)</p>	 <p>(R)-1-(2-этил-4-(4-((7-фтор-1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>567,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.62-8.57 (m, 2H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.68 (dd, J = 8.6, 2,6 Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 12.2, 2,0 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.43-6.35 (m, 1H), 5.77 (dd, J =</p>

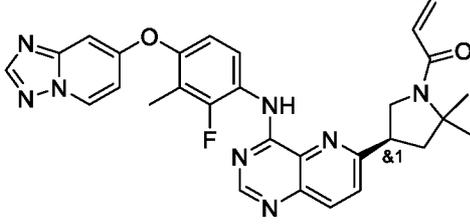
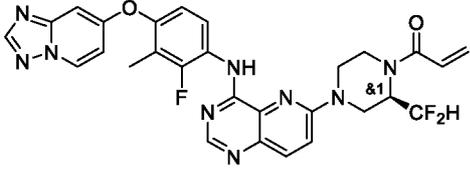
			10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.94-4.05 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.60 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
283 (Пр. 162)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0,7 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.37 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 5.80-5.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3,6 Гц, 1H), 3.24-3.14 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.40-1.18 (m, 1H), 0.71-0.44 (m, 4H).
284 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8.90 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.66-6.55 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.7, 1,5 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.66-4.43 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 13.1, 3,7 Гц, 1H), 3.18 (td, J = 12.7, 3,5 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.37-1.24 (m, 1H), 0.73-0.40 (m, 4H).
285 (Пр. 162)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.84 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51

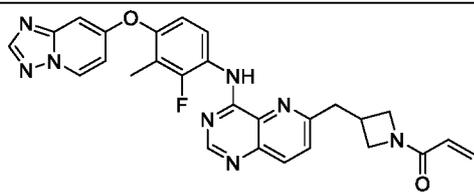
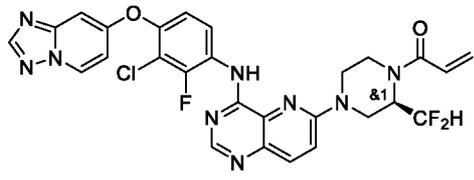
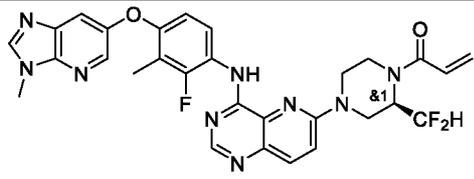
	(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		(dd, J = 7.3, 0,8 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.34 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 1,5 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.67-6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 16.7, 1,6 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.68-4.44 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3,6 Гц, 1H), 3.19 (td, J = 12.6, 3,4 Гц, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.41-1.23 (m, 1H), 0.72-0.40 (m, 4H).
286 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	586,10	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.30 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.11 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.36 (dd, J = 16.8, 1,6 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.2, 3,7 Гц, 1H), 3.19 (td, J = 12.7, 3,5 Гц, 1H), 1.39-1.21 (m, 1H), 0.71-0.36 (m, 4H).
287 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	586,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.13 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9.01 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.2, 0,8 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.36 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1,9 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.37 (d, J = 15,5 Гц, 1H), 5.81-5.73

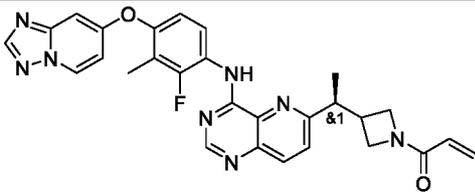
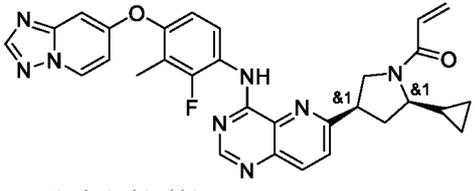
			(m, 1H), 4.79-4.36 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 13.1, 3,7 Гц, 1H), 3.22-3.15 (m, 1H), 1.40-1.19 (m, 1H), 0.71-0.42 (m, 4H).
288 (Пр. 162)	 <p>1-((2S,6R)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	574,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.13 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 9.01 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.2, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2,0 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.88-4.08 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 13.4, 4,4 Гц, 2H), 1.41 (d, J = 6,9 Гц, 6H).
289 (Пр. 162)	 <p>1-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.70 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 7.3, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6.96 (dd, J = 9.0, 1,6 Гц, 1H), 6.90-6.79 (m, 3H), 6.44-6.27 (m, 2H), 5.70 (dd, J = 9.0, 3,3 Гц, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.06 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 4.30 (dd, J = 20.4, 10,1 Гц, 2H), 4.12 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 2.73 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2.11 (d, J = 1,9 Гц, 3H).
290 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8.89 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.6, 1,6 Гц, 1H),

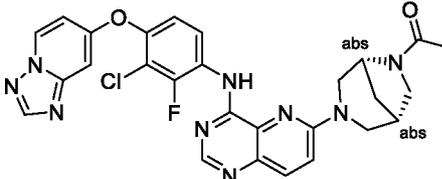
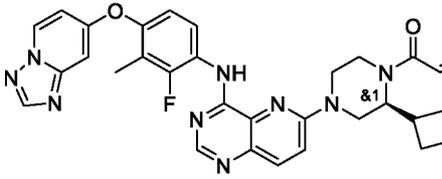
	а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-этилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.95 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.42-6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 5.05-3.87 (m, 4H), 3.64-3.15 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.89-1.66 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7,4 Гц, 3H).
291 (Пр. 162)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	588,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9.02 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 1,8 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.2, 10,4 Гц, 1H), 6.48-6.30 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5.00-4.74 (m, 1H), 4.69-4.41 (m, 1H), 4.35-3.96 (m, 1H), 3.87-3.38 (m, 1H), 3.33-2.92 (m, 3H), 2.37-1.99 (m, 1H), 1.22-1.15 (m, 3H), 0.94-0.87 (m, 3H).
292 (Пр. 162)	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.32-9.23 (m, 1H), 9.12-9.04 (m, 1H), 8.72-8.66 (m, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 1H), 7.10 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.65-6.33 (m, 2H), 5.85-5.57 (m, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.57-4.12 (m, 2H), 3.83-3.48 (m, 2H), 3.40 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3.29-3.14 (m, 1H), 2.96-

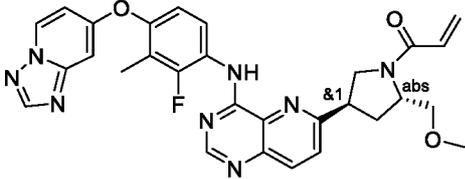
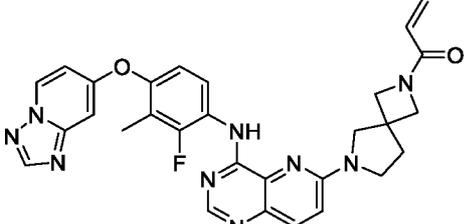
293 (Пр. 162)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	588,20	2.75 (m, 1H), 2.32-1.83 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 9.02 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2,0 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.4, 10,5 Гц, 1H), 6.44-6.35 (m, 1H), 5.78 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 5.03-4.70 (m, 1H), 4.70-4.42 (m, 1H), 4.36-3.95 (m, 1H), 3.86-3.41 (m, 1H), 3.33-2.90 (m, 3H), 2.34-2.03 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 3H), 0.90 (d, J = 6,7 Гц, 3H).
294 (Пр. 162)	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	586,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.19-9.09 (m, 1H), 8.97-8.92 (m, 1H), 8.69-8.63 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.66-6.26 (m, 2H), 5.77-5.63 (m, 1H), 4.82-4.78 (m, 1H), 4.55-4.08 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.80-3.47 (m, 2H), 3.47-3.06 (m, 2H), 2.95-2.70 (m, 1H), 2.35-1.79 (m, 2H).
295 (Пр. 167)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-изопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	582,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.14-9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6,9 Гц, 1H), 7.01 (d, J =

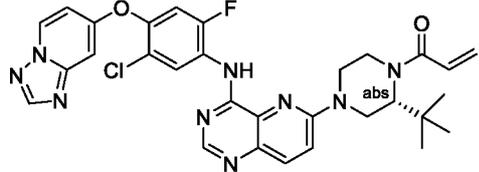
	d]пиримидин-6-ил)-2-(<i>трет</i> -бутил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		8,9 Гц, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2,9 Гц, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1,7 Гц, 1H), 4.98-4.70 (m, 1H), 4.43-3.68 (m, 4H), 3.53-3.22 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 3H), 1.12 (d, J = 11,5 Гц, 9H).
296 (Пр. 166)	 <p>рас-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	539,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.44-9.39 (m, 1H), 8.85-8.70 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.53 (dd, J = 16.7, 10,1 Гц, 1H), 6.39 (dd, J = 16.7, 2,2 Гц, 1H), 5.68 (dd, J = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.24-4.15 (m, 1H), 4.05 (t, J = 10,2 Гц, 1H), 3.86 (ddd, J = 18.2, 10.9, 7,7 Гц, 1H), 2.33 (dd, J = 9.2, 4,7 Гц, 3H), 2.23 (d, J = 1,9 Гц, 2H), 1.72 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).
297 (Пр. 162)	 <p>рас-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	576,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8.83 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.1, 1,0 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 8.9, 1,6 Гц, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1,5 Гц, 1H), 6.07 (t, J = 55,7 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 5.19-

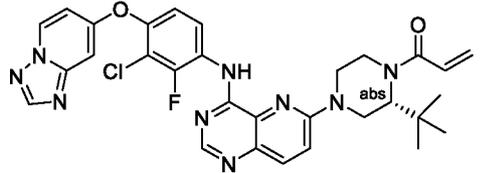
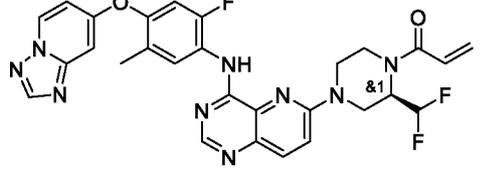
			4.56 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.21-4.02 (m, 1H), 3.84-2.99 (m, 3H), 2.21 (d, J = 2,0 Гц, 3H).
298 (Пр. 166)	 <p>1-(3-((4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)метил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	511,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.40 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8.88-8.79 (m, 2H), 8.52 (dd, J = 7.2, 0,9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.37 (dd, J = 17.0, 2,0 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 17.0, 10,2 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.2, 2,0 Гц, 1H), 4.56 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 4.44-4.35 (m, 1H), 4.14 (dd, J = 8.5, 4,6 Гц, 1H), 3.97 (dd, J = 10.3, 4,6 Гц, 1H), 3.46-3.31 (m, 3H), 2.23 (d, J = 2,0 Гц, 3H).
299 (Пр. 162)	 <p>рас-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	596,15	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 9.2, 2,0 Гц, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.66 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.43 (dd, J = 16.8, 1,5 Гц, 2H), 6.06 (t, J = 55,8 Гц, 1H), 5.85 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 5.18-4.57 (m, 2H), 4.55-3.96 (m, 2H), 3.84-3.00 (m, 3H).
300 (Пр. 162)	 <p>рас-(R)-1-(2-(дифторметил)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-</p>	590,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.64-8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 6.75 (d, J

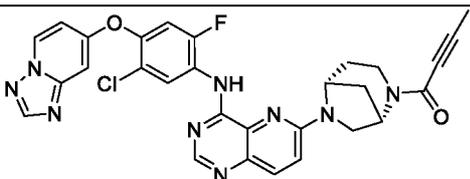
	имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		= 9,1 Гц, 1H), 6.66 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.42 (d, J = 16,6 Гц, 1H), 6.26-5.89 (m, 1H), 5.85 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 5.20-4.56 (m, 2H), 4.51-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.82-3.02 (m, 3H), 2.31 (d, J = 1,8 Гц, 3H).
301 (Пр. 166)	 <p>рас-(R)-1-(3-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)этил)азетидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.42 (s, 1H), 8.87-8.78 (m, 2H), 8.52 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.66 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6.89 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 6.49-6.01 (m, 2H), 5.67 (dd, J = 21.8, 9,7 Гц, 1H), 4.59-4.11 (m, 2H), 4.06-3.71 (m, 2H), 3.46-3.15 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.42 (d, J = 5,7 Гц, 3H).
302 (Пр. 166)	 <p>рас-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,25	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.52-9.30 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.69 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.52 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (dd, J = 8.5, 4,8 Гц, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 3,6 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.68-6.49 (m, 1H), 6.42 (dd, J = 16.7, 5,1 Гц, 1H), 5.77-5.67 (m, 1H), 4.30-3.52 (m, 4H), 2.85-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.22-0.98 (m, 1H), 0.98-0.23 (m, 4H). Смесь диастереомеры

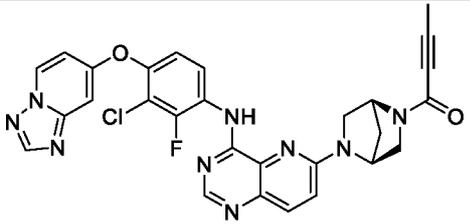
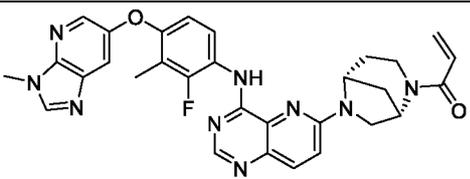
<p>303 (Пр. 167)</p>	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>582,30</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.15-9.09 (m, 1H), 8.88 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 6.9, 1,4 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.20 (dd, J = 9.3, 6,8 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6.95-6.84 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2,9 Гц, 1H), 6.34 (ddd, J = 27.4, 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.9, 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.99-4.69 (m, 1H), 4.44-3.64 (m, 6H), 3.50-3.23 (m, 1H), 2.20 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1.12 (d, J = 11,5 Гц, 9H).</p>
<p>304 (Пр. 162)</p>	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>572,20</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.15-9.07 (m, 1H), 9.05-8.93 (m, 1H), 8.68-8.62 (m, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.66-6.32 (m, 2H), 5.86-5.61 (m, 1H), 4.55-4.13 (m, 3H), 3.85-3.51 (m, 2H), 3.49-3.11 (m, 2H), 2.98-2.73 (m, 1H), 2.33-1.79 (m, 2H).</p>
<p>305 (Пр. 167)</p>	 <p>rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(циклопропан-1-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>580,25</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.05 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.85 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.83-6.23 (m, 1H), 5.79 (d, J</p>

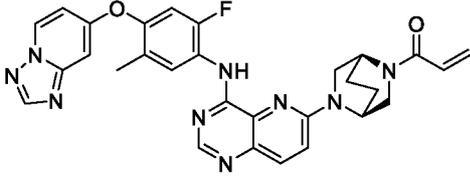
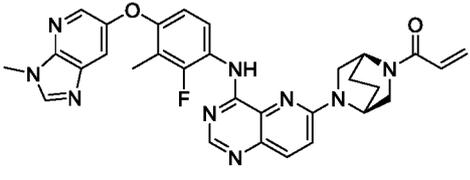
	циклобутилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		= 10,5 Гц, 1H), 5.12-3.77 (m, 4H), 3.62-2.61 (m, 4H), 2.20 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2.16-1.64 (m, 4H).
306 (Пр. 166)	 <p>1-((2S,4RS)-4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	555,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.52-9.29 (m, 1H), 8.85-8.76 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21-8.14 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.72-6.37 (m, 2H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.73-4.31 (m, 1H), 4.28-3.90 (m, 3H), 3.83-3.47 (m, 2H), 3.46-3.35 (m, 3H), 2.72-2.31 (m, 2H), 2.25-2.19 (m, 3H). Соотношение диастереомеров 4:1
307 (Пр. 162)	 <p>1-(6-(4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.13 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.82 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.1, 3,2 Гц, 1H), 6.99 (dd, J = 9.0, 1,6 Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 3H), 6.53-6.38 (m, 2H), 5.80-5.69 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2.35 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 2.24 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 2.21-2.16 (m, 3H).
308 (Пр. 167)	 <p>1-(8-(4-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-5,8-</p>	566,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.85 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 1,7 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m,

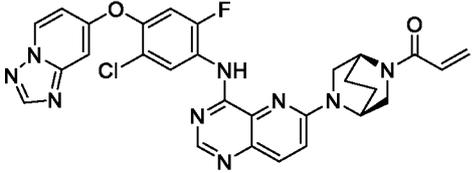
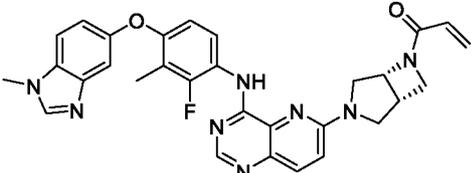
	<p>диазаспиро[3.5]нонан-5-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>2H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10,4 Гц, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.72 (dd, J = 10.4, 1,9 Гц, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.75-3.68 (m, 4H), 2.61-2.51 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 5H), 1.94 (dt, J = 18.7, 9,5 Гц, 2H).</p>
309 (Пр. 167)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	602,20	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.37-9.29 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.4, 1,3 Гц, 1H), 7.21 (t, J = 9,7 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 11.0, 1,9 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.68 (ddd, J = 16.9, 10.6, 1,7 Гц, 1H), 6.33 (ddd, J = 28.7, 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J = 15.1, 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.98-4.71 (m, 1H), 4.37-3.67 (m, 5H), 3.51-3.23 (m, 1H), 1.10 (d, J = 10,7 Гц, 9H).</p>
310 (Пр. 167)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	582,30	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.11-9.04 (m, 1H), 8.94 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 0,8 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 9.4, 7,0 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1,9 Гц, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.68 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2,4 Гц, 1H), 6.33 (ddd, J = 27.4, 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.73 (ddd, J = 15.3, 10.5, 1,9 Гц, 1H), 5.01-4.63 (m, 1H), 4.40-3.63 (m, 5H), 3.50-3.22 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.10 (d, J = 10,5 Гц, 9H).</p>

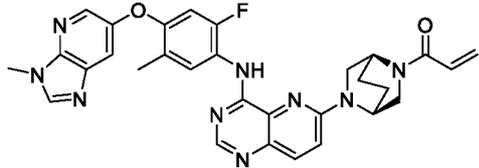
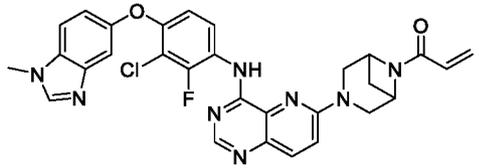
311 (Пр. 167)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	602,20	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.16-9.10 (m, 1H), 9.10-8.99 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.27-7.19 (m, 1H), 7.16 (dt, J = 9.2, 2,3 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.69 (ddd, J = 16.8, 10.6, 2,0 Гц, 1H), 6.34 (ddd, J = 28.4, 16.7, 1,8 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J = 14.7, 10.5, 1,8 Гц, 1H), 5.05-4.64 (m, 1H), 4.46-3.65 (m, 5H), 3.51-3.24 (m, 1H), 1.12 (d, J = 12,3 Гц, 9H).
312 (Пр. 162)	 <p>rac-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	576,20	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.01 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.87 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.96 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10,6 Гц, 1H), 6.42 (dd, J = 16.8, 1,7 Гц, 1H), 6.06 (t, J = 56,4 Гц, 1H), 5.88-5.81 (m, 1H), 5.20-4.26 (m, 3H), 4.22-2.87 (m, 3H), 2.27 (d, J = 1,0 Гц, 3H).
313 (Пр. 166)	 <p>rac-1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,30	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.33 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.13 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6.67 (dd, J = 16.6, 10,4 Гц, 1H), 6.41 (d, J =

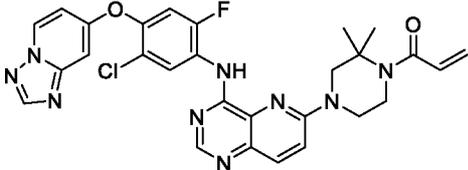
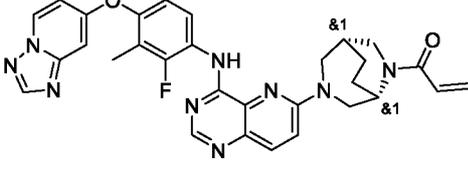
	ен-1-он		16,5 Гц, 1H), 5.71 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68-3.56 (m, 1H), 2.56-2.33 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.50 (dd, J = 20.4, 6,7 Гц, 6H)-смесь диастереомеры
314 (Пр. 166)	 <p>рас-(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	553,20	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.49 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.86-8.74 (m, 2H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 1,4 Гц, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 16.9, 10,5 Гц, 1H), 6.20 (dd, J = 16.9, 1,8 Гц, 1H), 5.62 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 14.1, 6.6, 4,4 Гц, 1H), 3.53-3.31 (m, 2H), 2.31-2.02 (m, 6H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.62 (s, 3H).
315 (Пр. 176)	 <p>1-((1S,5R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)бут-2-ин-1-он</p>	584,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.15 (t, J = 3,4 Гц, 1H), 8.68 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2,6 Гц, 1H), 7.11 (dd, J = 10.9, 3,1 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.93-6.89 (m, 2H), 5.40 (d, J = 73,4 Гц, 1H), 4.77 (br s, 1H), 4.38 (ddd, J = 64.7, 14.0, 6,4 Гц, 1H), 3.90 (dd, J = 24.7, 10,4 Гц, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.32-2.78 (m, 2H), 2.30-2.09 (m, 2H), 2.04

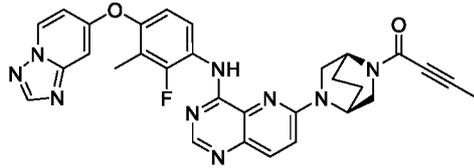
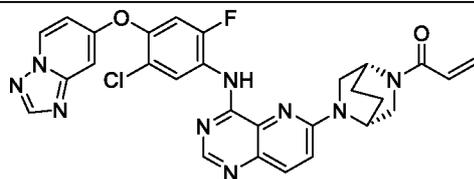
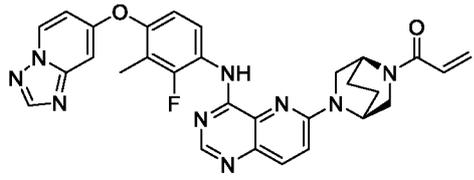
			(d, J = 28,9 Гц, 3H), 2.00-1.77 (m, 2H).
316 (Пр. 176)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)бут-2-ин-1-он</p>	570,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.14 (dd, J = 7.8, 3,4 Гц, 1H), 9.00 (td, J = 8.9, 5,6 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (ddd, J = 7.0, 1.8, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.2, 2,8 Гц, 1H), 7.16 (dt, J = 9.2, 2,4 Гц, 1H), 7.00 (t, J = 9,4 Гц, 1H), 6.95- 6.89 (m, 2H), 5.22-5.00 (m, 2H), 3.88-3.58 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.01 (d, J = 44,0 Гц, 3H).
317 (Пр. 176)	 <p>1-((1S,5R)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.06 (br s, 1H), 8.62 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.01 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.61 (ddd, J = 53.2, 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.38-6.29 (m, 1H), 5.75 (dd, J = 17.3, 10,7 Гц, 1H), 5.61 (br s, 1H), 4.96-4.43 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.79-3.57 (br m, 1H), 3.33-2.84 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2.27-2.09 (m, 2H), 2.03-1.82 (m, 2H).
318 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.16-9.13 (m, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.65 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8.55-8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02-7.97 (m, 1H), 7.19-7.15 (m,

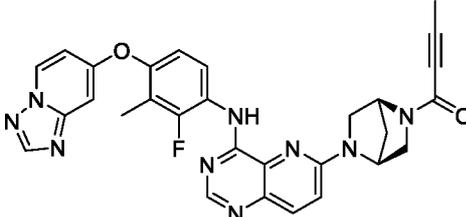
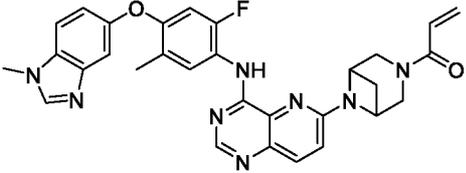
	<p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.90-6.86 (m, 2H), 6.48-6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, J = 16.9, 10,3 Гц, 1H), 5.80-5.65 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 6.8, 4,9 Гц, 1H), 4.50-4.15 (m, 3H), 3.93 (ddd, J = 66.8, 9.5, 4,2 Гц, 1H), 3.58-3.35 (m, 3H), 2.20 (d, J = 2,1 Гц, 3H).</p>
319 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.02-8.98 (m, 1H), 8.87 (dd, J = 9.0, 3,6 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 3,6 Гц, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 11.1, 1,6 Гц, 1H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.63-6.35 (m, 2H), 5.81-5.72 (m, 1H), 5.13-4.40 (m, 2H), 4.03-3.66 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 2H), 2.07-1.90 (m, 2H).</p>
320 (Пр. 176)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.96 (br s, 1H), 8.63-8.55 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.2, 3,5 Гц, 1H), 7.61 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 7.09-7.01 (m, 1H), 6.76 (dd, J = 9.1, 1,8 Гц, 1H), 6.64-6.36 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.17-4.40 (m, 2H), 4.00 (dt, J = 10.4, 2,7 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.69 (m, 3H), 2.30 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.08-1.90 (m, 2H).</p>

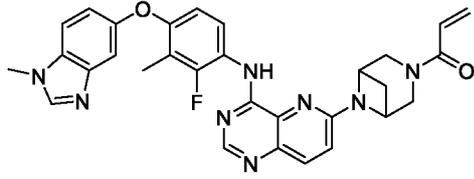
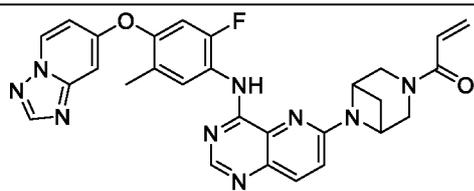
321 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,1	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.28 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Гц, 1H), 9.09-9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56-8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Гц, 1H), 7.14-7.05 (m, 2H), 6.92-6.89 (m, 2H), 6.64-6.36 (m, 2H), 5.80- 5.73 (m, 1H), 5.17-4.41 (m, 2H), 4.04-3.68 (m, 4H), 2.27-2.10 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H).
322 (Пр. 175)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-этинилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	550,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.08 (d, $J = 3.6$ Гц, 1H), 8.83 (t, $J = 9.0$ Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, $J = 7.3, 0.9$ Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.36 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 7.01 (dd, $J = 9.1, 1.7$ Гц, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.63 (dd, $J = 16.8, 10.5$ Гц, 1H), 6.42 (dd, $J = 16.7, 1.7$ Гц, 1H), 5.83 (dd, $J = 10.5, 1.8$ Гц, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.76-4.45 (m, 2H), 3.93 (d, $J = 86.0$ Гц, 2H), 3.32 (d, $J = 93.5$ Гц, 2H), 2.29-2.22 (m, 1H), 2.21 (d, $J =$ 2,2 Гц, 3H).
323 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.04-8.99 (m, 1H), 8.60-8.58 (m, 1H), 8.54 (t, $J = 9.1$ Гц, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 5.5, 3.1$ Гц, 2H), 7.15 (dd, $J = 9.2, 6.0$ Гц, 1H), 7.06 (dd, $J = 8.8, 2.2$ Гц, 1H), 6.77 (dd, $J = 9.0, 1.7$ Гц, 1H), 6.49-6.29 (m, 1H), 6.16 (dd, $J =$

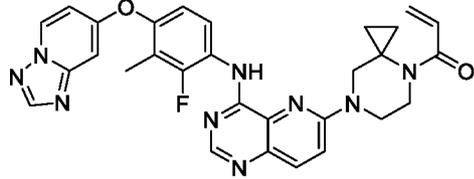
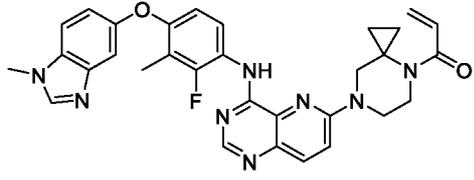
	ил)проп-2-ен-1-он		17.0, 10,4 Гц, 1H), 5.74 (ddd, J = 37.3, 10.3, 1,9 Гц, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.49-4.15 (m, 3H), 4.01 (dd, J = 8.6, 4,2 Гц, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (ddt, J = 44.2, 11.9, 5,8 Гц, 3H), 2.28 (d, J = 2,1 Гц, 3H).
324 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.86-8.83 (m, 1H), 8.70 (dd, J = 9.2, 5,5 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.29 (dd, J = 2.5, 1,0 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.3, 3,8 Гц, 1H), 7.62 (dd, J = 2.5, 1,1 Гц, 1H), 7.07-7.01 (m, 1H), 6.69 (dd, J = 11.7, 1,1 Гц, 1H), 6.62-6.34 (m, 2H), 5.79-5.70 (m, 1H), 5.11-4.39 (m, 2H), 4.00-3.67 (obs m, 4H), 3.94 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23-2.10 (m, 2H), 2.05-1.88 (m, 2H).
325 (Пр. 175)	 <p>1-(3-(4-((3-хлор-2-фтор-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	571,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 8.70 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2,4 Гц, 1H), 6.84 (dd, J = 9.3, 2,1 Гц, 1H), 6.41-6.25 (m, 2H), 5.73 (dd, J = 9.8, 2,2 Гц, 1H), 4.82-4.70 (m, 2H), 4.35 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82-3.68 (br s, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 1.77 (d, J = 8,9 Гц, 1H).

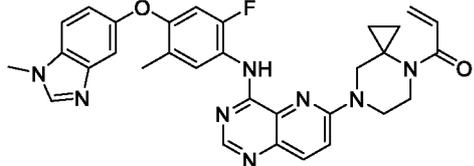
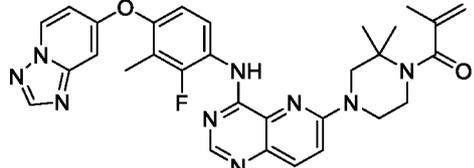
326 (Пр. 175)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	574,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.13 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.11 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.57 (dd, J = 16,8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16,8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10,5, 1,8 Гц, 1H), 4.00 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 1.61 (s, 6H).
327 (Пр. 175)	 <p>rac-1-((1R,5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.08 (dd, J = 18,7, 3,5 Гц, 1H), 8.81 (td, J = 9,0, 3,3 Гц, 1H), 8.63 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9,4, 7,0 Гц, 1H), 7.33 (dd, J = 9,5, 1,8 Гц, 1H), 7.00 (ddd, J = 9,0, 3,8, 1,7 Гц, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.62 (ddd, J = 42,4, 16,7, 10,4 Гц, 1H), 6.40 (ddd, J = 16,8, 9,7, 2,0 Гц, 1H), 5.75 (dt, J = 10,3, 2,2 Гц, 1H), 5.07-4.54 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 1H), 3.96-3.75 (m, 1H), 3.70-3.43 (m, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.21 (dd, J = 4,4, 2,1 Гц, 3H), 2.07-1.71 (m, 4H).
328 (Пр. 175)	 <p>1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11-9.06 (m, 1H), 8.99 (td, J = 8,9, 1,4 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.57-8.50 (m, 1H), 8.25 (s, 1H),

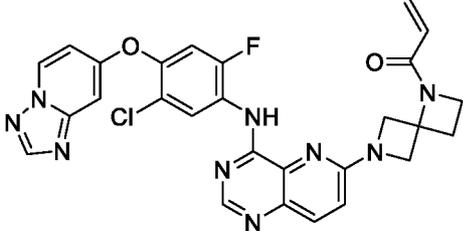
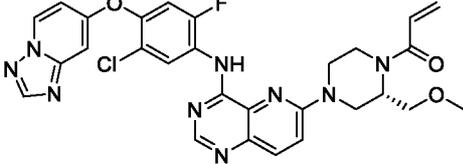
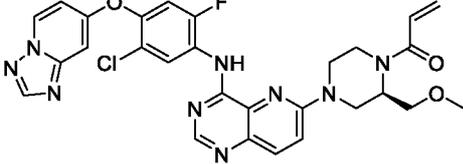
	<p>([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>8.01 (dd, J = 9.3, 4,4 Гц, 1H), 7.18-7.05 (m, 2H), 6.96-6.89 (m, 2H), 6.65-6.36 (m, 2H), 5.81-5.73 (m, 1H), 5.23-4.42 (m, 2H), 4.04-3.69 (m, 4H), 2.28-2.12 (m, 2H), 2.10-1.91 (m, 2H).</p>
329 (Пр. 176)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)бут-2-ин-1-он</p>	564,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.07-9.03 (m, 1H), 8.86-8.78 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3, 2,3 Гц, 1H), 7.10-7.03 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 5.15-4.77 (m, 2H), 4.06-3.66 (m, 4H), 2.25-2.13 (m, 5H), 2.07-1.96 (m, 5H).</p>
330 (Пр. 175)	 <p>1-((1R,4R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,1	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.28 (dd, J = 8.3, 1,7 Гц, 1H), 9.08-9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 9.3, 2,9 Гц, 1H), 7.14-7.06 (m, 2H), 6.94-6.89 (m, 2H), 6.63-6.36 (m, 2H), 5.80-5.73 (m, 1H), 5.16-4.41 (m, 2H), 4.03-3.67 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.08-1.91 (m, 2H).</p>
331 (Пр. 175)	 <p>1-((1S,4S)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.07 (s, 1H), 8.86-8.79 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.3, 3,2 Гц, 1H), 7.10-7.04 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.64-6.36 (m, 2H), 5.81-</p>

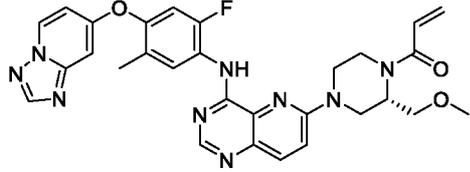
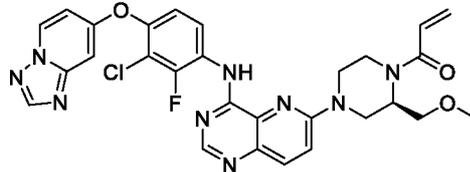
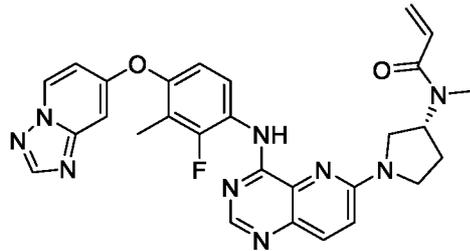
	d]пиримидин-6-ил)-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2- ил)проп-2-ен-1-он		5.73 (m, 1H), 5.16-4.40 (m, 2H), 4.05-3.69 (m, 4H), 2.26-2.13 (m, 5H), 2.09-1.90 (m, 2H).
332 (Пр. 175)	 1-((1S,5R)-6-(4-((4- ([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7- илокси)-2-фтор-5- метилфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2,6- диазабицикло[3.2.1]октан-2- ил)проп-2-ен-1-он	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.89 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54-8.46 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.04 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.95 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.91- 6.84 (m, 2H), 6.60 (ddd, J = 52.0, 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.33 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 5.79-5.57 (m, 2H), 4.91-4.46 (m, 2H), 3.96-3.56 (m, 3H), 3.37-2.85 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.18-2.12 (m, 1H), 2.03- 1.80 (m, 2H).
333 (Пр. 176)	 1-((1S,4S)-5-(4-((4- ([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7- илокси)-2-фтор-3- метилфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2,5- диазабицикло[2.2.1]гептан-2- ил)бут-2-ин-1-он	550,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.10 (dd, J = 11.4, 3,5 Гц, 1H), 8.83 (q, J = 8,7 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53-8.48 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.2, 2,9 Гц, 1H), 7.03-6.95 (m, 2H), 6.93- 6.85 (m, 2H), 5.19-5.00 (m, 2H), 3.89-3.60 (m, 4H), 2.20 (t, J = 2,2 Гц, 3H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.00 (d, J = 42Гц, 3H).
334 (Пр. 164)	 1-(6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1- метил-1H-бензо[d]имидазол-5- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2,5- диазабицикло[2.2.2]октан-2- ил)проп-2-ен-1-он	551,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.94 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.50 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7.96 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.8, 2,2 Гц, 1H), 6.93 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.76 (dd, J=9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.47

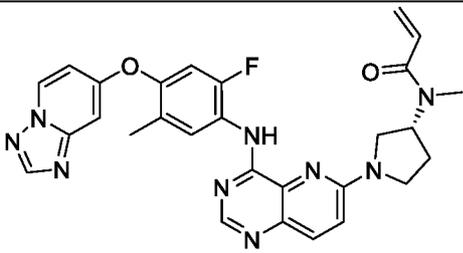
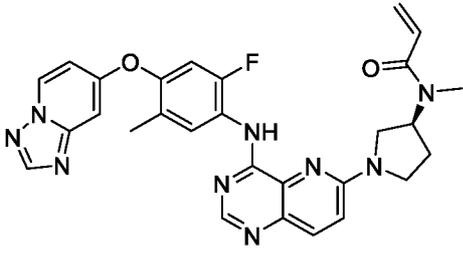
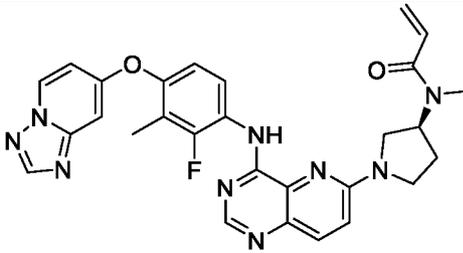
	d]пиримидин-6-ил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)проп-2-ен-1-он		(dd, J=16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.32 (16.7, 2,1 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=10.3, 2,1 Гц, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, J=11.4, 1,5 Гц, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.29 (d, J=2,2 Гц, 3H), 1.73 (d, J=8,8 Гц, 1H)
335 (Пр. 164)	 1-(6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1- метил-1H-бензо[d]имидазол-5- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)проп-2-ен-1-он	551,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.82 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.60 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.96 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.7, 2,3 Гц, 1H), 6.92 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.69 (d, J=11,9 Гц, 1H), 6.45 (dd, J=16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.31 (16.7, 2,1 Гц, 1H), 5.66 (dd, J=10.3, 2,1 Гц, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3.73 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.71 (d, J=8,8 Гц, 1H)
336 (Пр. 164)	 1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5- метилфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-3- ил)проп-2-ен-1-он	538,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,0 Гц, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.93 (d, J=3,3 Гц, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.47 (dd, J=16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.32 (dd, J=16.7, 2,1 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=10.3, 2,1 Гц, 1H), 4.68 (d, J=6,1 Гц, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 2.94 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2.27 (d,

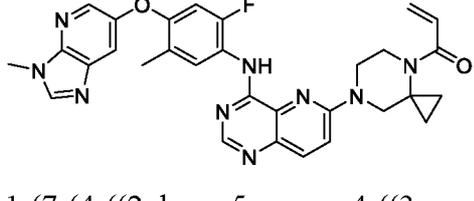
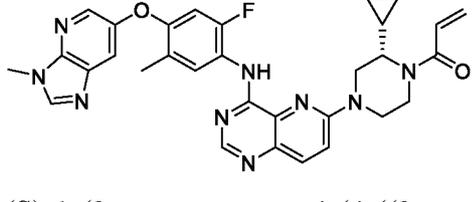
			J=0,9 Гц, 3H) 1.73 (d, 8,9 Гц, 1H)
337 (Пр. 164)	 <p>1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98 (d, J=3,3 Гц, 1H), 8.87 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.95 (d, J=11,0 Гц, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 4.01 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.14 (s, 4H)
338 (Пр. 164)	 <p>1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.03 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.82 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.21 (d, J=2,1 Гц, 3H), 1.16 (s, 4H)
339 (Пр. 164)	 <p>1-(7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-3а,7а-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.91 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.53 (t, J=9,1 Гц, 1H), 7.96 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J=9.3, Гц, 1H), 7.06 (dd, J=8.7, 2,4 Гц, 1H), 6.77 (dd, J=9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.77 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 4.02 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.29 (d, J=2,1

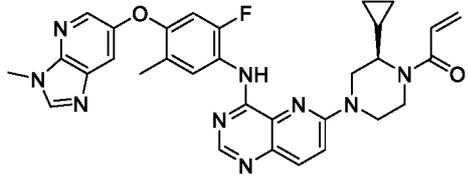
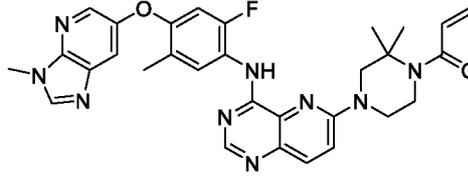
			Гц, 3H), 1.12 (s, 4H)
340 (Пр. 164)	 <p>1-(7-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-3а,7а-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.80 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2,3 Гц, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.40 (d, J=16,8 Гц, 1H), 5.75 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 3.99 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.12 (s, 4H)
341 (Пр. 164)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он</p>	568,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.86 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.16 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.95 (t, J=5,7 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.79 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2.21 (d, J=2,2 Гц, 3H), 1.99 (m, 3H), 1.63 (s, 6H)
342 (Пр. 164)	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.27 (d, J=8,3 Гц, 1H), 9.15 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7.11 (d, J=10,9 Гц, 1H), 6.90 (m, 3H), 6.38 (dd, J=16.9, 1,9 Гц, 1H), 6.20 (dd, J=17.0, 10,3 Гц, 1H), 5.73 (dd, J=10.3, 1,9 Гц, 1H), 4.40 (m, 8H)

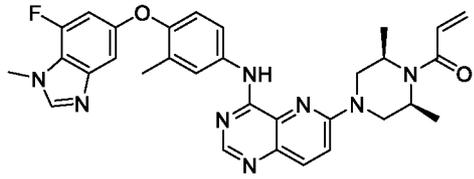
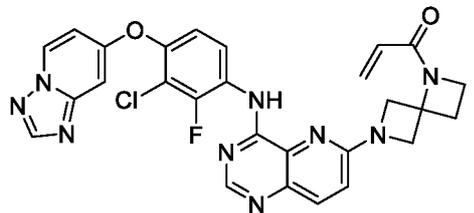
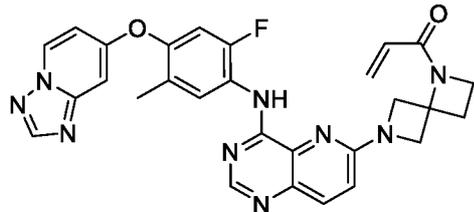
343 (Пр. 164)	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.28 (dd, J=8.4, 5,5 Гц, 1H), 9.15 (m, 1H), 8.67 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.94 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.92 (m, 3H), 6.40 (dd, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 6.18 (dd, J=16.9, 10,3 Гц, 1H), 5.74 (m, 1H), 5.08 (d, J=9,1 Гц, 2H), 4.29 (d, J=8,8 Гц, 2H), 4.22 (t, J=7,4 Гц, 2H), 2.70 (t, J=7,4 Гц, 2H)
344 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	590,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8.99 (t, J=8,9, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.34 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.68 (bs, 1H), 6.40 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
345 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	590,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 9.09 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.33 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.12 (d, J=10,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
346 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	590,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 9.09 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54

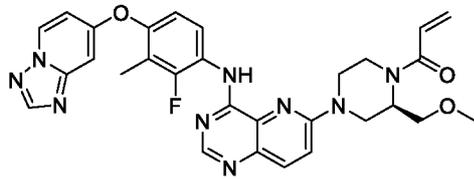
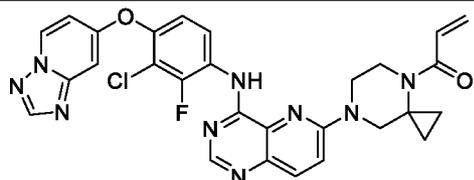
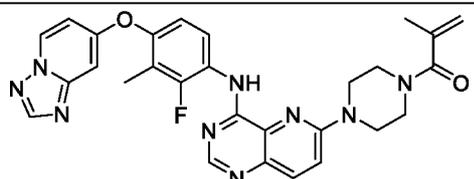
	(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		(m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.33 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.12 (d, J=10,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
347 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	570,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.03 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.88 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.96 (d, J=11,1 Гц, 1H), 6.89 (d, J=6,5 Гц, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.38 (d, J=16,7 Гц, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H), 2.27 (s, 3H)
348 (Пр. 164)	 <p>(R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	590,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.11 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8.99 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J=7.2, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.34 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=9.2, 2,0 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.79 (dd, J=10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.43 (m, 8H)
349 (Пр. 164)	 <p>(R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	540,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, J=9,2 Гц, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m,

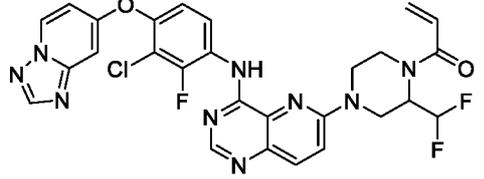
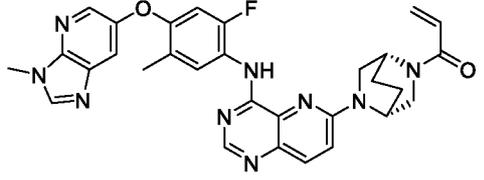
	<p>([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилакриламид</p>		<p>¹H), 5.77 (dd, J=10.5, 2,0 Гц, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H)</p>
350 (Пр. 164)	 <p>(R)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилакриламид</p>	540,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.88 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J=11,0 Гц, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, J=1.9, Гц, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H)</p>
351 (Пр. 164)	 <p>(S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилакриламид</p>	540,3	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.09 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.88 (d, J=9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.03 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6.94 (d, J=11,0 Гц, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 5.75 (d, J=1.9, Гц, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.22 (s, 5H)</p>
352 (Пр. 164)	 <p>(S)-N-(1-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилакриламид</p>	540,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.15 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, J=9,2 Гц, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.89 (m, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.77 (dd, J=10.5, 2,0 Гц, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.67 (m, 2H),</p>

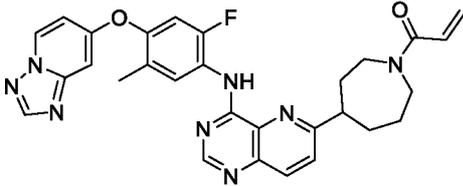
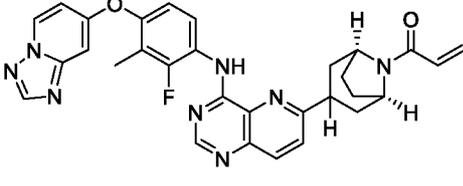
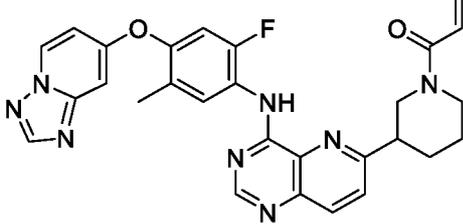
	d]пиримидин-6-ил)пирролидин-3-ил)-N-метилакриламид		3.07 (s, 3H), 2.27 (s, 5H)
353 (Пр. 164)	 <p>1-((1S,5R)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.87 (d, J=3,2 Гц, 1H), 8.70 (dd, J=18.6, 9,2 Гц, 1H), 8.63 (d, J=5,1 Гц, 1H), 8.29 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.19 (dd, J=15.3, 9,4 Гц, 1H), 6.69 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.37 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.80 (s, 1H) 4.40 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.35 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.36 (s, 3H) 1.97 (m, 2H)
354 (Пр. 164)	 <p>1-(7-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.83 (d, J=2,9 Гц, 1H), 8.70 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J=2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.76 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 3.99 (bs, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (bs, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.37 (s, 3H) 1.13 (bs, 4H)
355 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	580,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.91 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.30 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.35 (d, J=16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.54

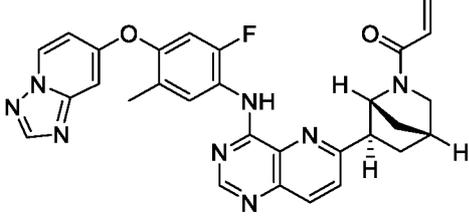
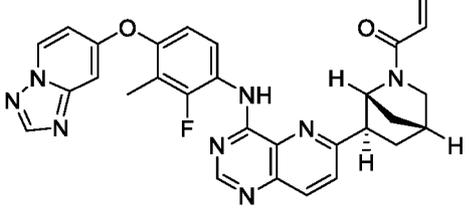
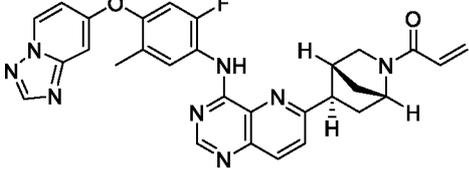
			(bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H) 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H)
356 (Пр. 164)	 <p>(R)-1-(2-циклопропил-4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	580,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.91 (d, J=3,1 Гц, 1H), 8.73 (d, J=9,1 Гц, 1H), 8.65, (s, 1H), 8.30 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.32, (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.35 (d, J=16,8, 1,8 Гц, 1H), 5.75 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.54 (bs, 2H), 3.94 (m, 5H), 3.23 (m, 2H) 3.15 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.61 (m, 1H), 0.50 (m, 3H)
357 (Пр. 164)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	568,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.92 (d, J=3,0 Гц, 1H), 8.72 (d, J=9,2 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (s, J=9,3 Гц, 1H), 7.61 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7.14 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6.70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.56 (dd, J=16,8 Гц, 10,6 Гц, 1H), 5.67 (dd, J=10.6, 1,8 Гц, 1H), 3.98 (t, J=5,6 Гц, 2H) 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (t, J=5,7 Гц, 2H), 2.27 (s, 3H) 1.60 (s, 6H)
358 (Пр. 164)	 <p>(S)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-</p>	570,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H) 7.32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H)

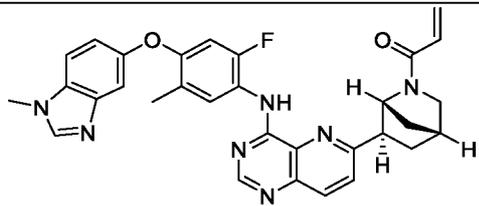
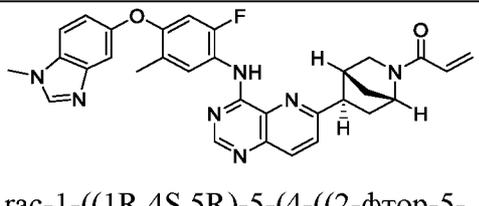
	(метоксиметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2,2 Гц, 3H)
359 (Пр. 164)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	567,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.60 (s, 2H), 7.97 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.29 (d, J=9,3 Гц, 2H), 7.04 (s, J=2,0 Гц, 1H), 7.00 (d, J= 8,7 Гц, 1H), 6.75 (dd, J=12.2, 1,7 Гц, 1H), 6.64 (dd, J= 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J= 16.7, 1,9 Гц, 1H), 5.76 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.37 (d, J= 13,2 Гц, 2H), 4.00 (d, J=1,2 Гц, 3H), 3.34 (dd, J=13.4, 4,5 Гц, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (d, J= 1,4 Гц, 6H)
360 (Пр. 164)	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дизаспиро[3.3]гептан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	558,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.17 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.38 (dd, J=16.9, 1,8 Гц, 1H), 6.17 (dd, 16.9, 10,3 Гц, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.07 (d, J=9,6 Гц, 2H), 4.56 (m, 1H), 4.28 (d, J= 10,2 Гц, 1H), 4.21 (t, J= 7.41 Гц, 2H), 2.65 (m, 3H)
361 (Пр. 164)	 <p>1-(6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-1,6-дизаспиро[3.3]гептан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	538,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07 (m, 1H), 8.88 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.38 (dd, J=17.0, 1,8 Гц, 1H), 6.16 (dd, J=16.9, 10,3 Гц, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.05

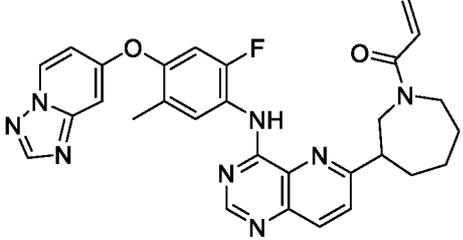
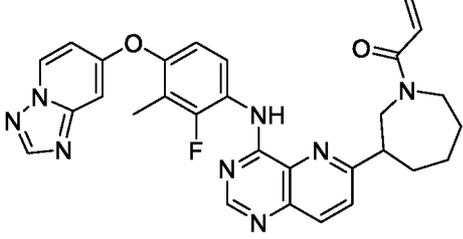
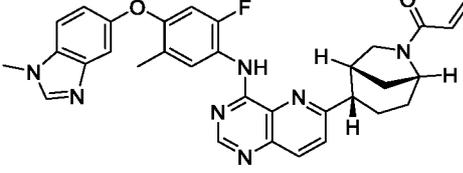
	d]пиримидин-6-ил)-1,6- диазаспиро[3.3]гептан-1-ил)проп- 2-ен-1-он		(d, J=10,1 Гц, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.27 (d, J=10,1 Гц, 1H), 4.20 (t, J=7.38 Гц, 2H), 2.67 (m, 3H), 2.26 (d, J=2,3 Гц, 3H)
362 (Пр. 164)	 (R)-1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2- фторфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2- (метоксиметил)пиперазин-1- ил)проп-2-ен-1-он	570,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.83 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.31, 0.83 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,3 Гц, 1H) 7.32 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.66 (bs, 1H) 6.39 (m, 1H), 5.78 (dd, J=10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.48 (m, 3H), 3.48 (m, 2H) 3.33 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.21 (d, J=2,2 Гц, 3H)
363 (Пр. 164)	 1-(7-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2- фторфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-4,7- диазаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2- ен-1-он	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.05 (d, J=3,4 Гц, 1H), 8.99 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (dd, J=7.2, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (dd, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.43 (d, 16.9, 1,8 Гц, 1H), 5.78 (dd, J=10.4, 1,9 Гц, 1H), 4.02 (bs, 2H), 3.84 (bs, 2H), 3.70 (s, 2H), 1.13 (s, 4H)
364 (Пр. 164)	 1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5- а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3- метилфенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1- ил)-2-метилпроп-2-ен-1-он	540,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07 (d, J=3,6 Гц, 1H), 8.82 (t, J=9,0 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.51 (dd, J=7.4, 0,8 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.01 (dd, J=9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.89 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.80 (m, 8H), 2.21 (d, J=2,1 Гц, 3H) 2.03 (m, 3H)

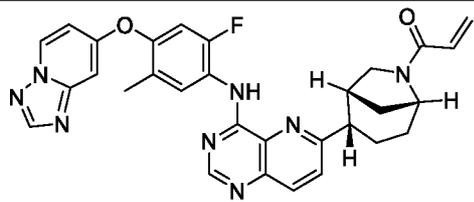
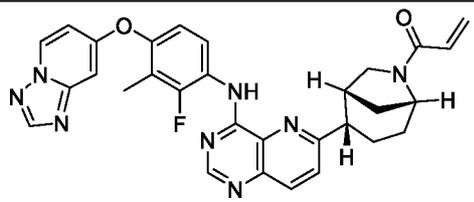
365 (Пр. 164)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	596,1	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J=8,3 Гц, 1H), 9.07 (d, J=3,5 Гц, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J=10,8 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.65 (dd, J=16.8, 10,8 Гц, 1H), 6.42 (dd, J=16.8, 1,7 Гц, 1H), 6.05 (t, J=55,6 Гц, 1H), 5.84 (m, 1H), 4.86 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.25 (m, 2H)
366 (Пр. 164)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-(дифторметил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	596,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.99 (t, J=8,9 Гц, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J=9,3 Гц, 1H), 7.33 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7.16 (d, J=9.2, 2,1 Гц, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (dd, J=16.8, 10,8 Гц, 1H), 6.43 (dd, J=16.8, 1,7 Гц, 1H), 6.06 (t, J=55,1 Гц, 1H), 5.85 (d, J=10,6 Гц, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.26 (m, 2H)
367 (Пр. 164)	 <p>1-((1R,4R)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.85 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (d, J=2,6 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (dd, J=9.3, 3,8 Гц, 1H), 7.62 (d, J=2.5, 1,1 Гц, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (d, J=11,7 Гц, 1H), 6.46 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.91 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.31 (m, 4H)

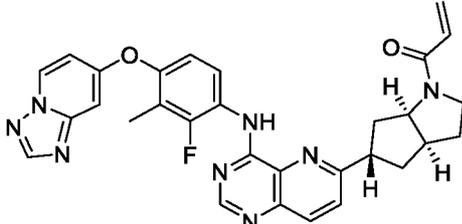
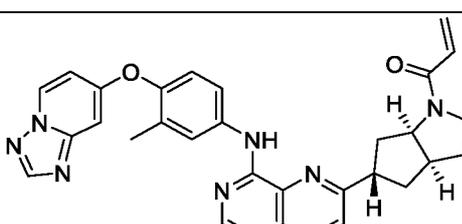
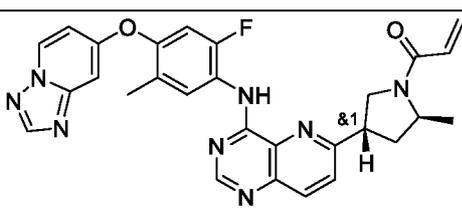
368 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	539,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.41-9.35 (m, 1H), 8.86-8.77 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.01-6.93 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.00-3.52 (m, 4H), 3.22-3.06 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 4H), 2.22-2.06 (m, 3H), 2.02-1.81 (m, 2H).
369 (Пр. 195)	 <p>1-((1R, 5S)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.55-9.34 (m, 1H), 8.89-8.71 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.87-7.57 (m, 1H), 7.07-6.97 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.66-6.54 (m, 1H), 6.50-6.41 (m, 1H), 5.79-5.71 (m, 1H), 5.09-4.80 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 1H), 3.68-3.26 (m, 1H), 2.74-2.37 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 4H), 2.19-1.77 (m, 5H).
370 (Пр. 189)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.51-9.36 (m, 1H), 8.89-8.67 (m, 2H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.01-6.94 (m, 1H), 6.92-6.86 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.35-6.26 (m, 1H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.89-4.64 (m, 1H), 4.41-3.95 (m, 1H), 3.64-2.71 (m, 3H), 2.33-2.20 (m, 4H), 2.14-1.87 (m, 2H), 1.70 (s, 1H).

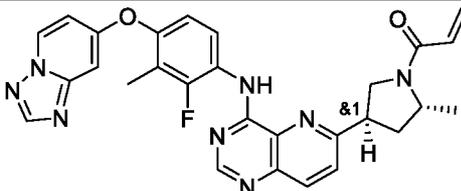
<p>371 (Пр. 189)</p>	 <p>rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>537,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.43-9.36 (m, 1H), 8.91-8.82 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.73-7.63 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.62-6.31 (m, 2H), 5.76-5.68 (m, 1H), 4.98-4.49 (m, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 3.09-2.89 (m, 1H), 2.54-2.19 (m, 5H), 2.19-2.05 (m, 1H), 1.85-1.69 (m, 1H).</p>
<p>372 (Пр. 189)</p>	 <p>rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>537,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.49-9.43 (m, 1H), 8.88-8.77 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.65-6.31 (m, 2H), 5.77-5.69 (m, 1H), 5.00-4.51 (m, 1H), 3.74-3.56 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.13-2.90 (m, 1H), 2.52-2.24 (m, 2H), 2.23 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 1H).</p>
<p>373 (Пр. 189)</p>	 <p>rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>537,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.92-8.81 (m, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.90-7.61 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.71-6.31 (m, 2H), 5.78-5.70 (m, 1H), 4.94-4.61 (m, 1H), 3.68-3.46 (m, 2H), 3.43-3.32 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H),</p>

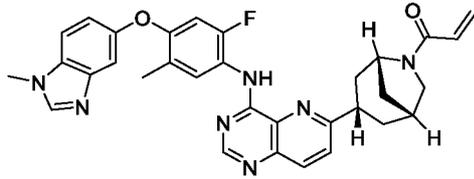
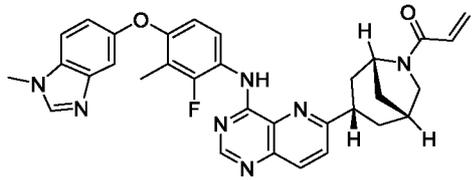
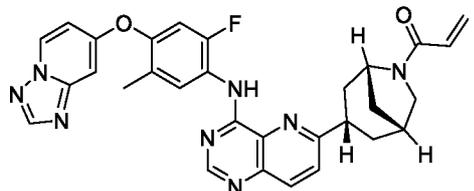
	ил)проп-2-ен-1-он		2.69-2.32 (m, 1H), 2.31-2.26 (m, 3H), 2.17-1.92 (m, 2H), 1.85-1.61 (m, 1H).
374 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	550,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9.23-9.18 (m, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.65-8.58 (m, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.60-6.30 (m, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 4.95-4.44 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.67-3.53 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.36-3.27 (m, 1H), 3.08-2.87 (m, 1H), 2.49-2.26 (m, 5H), 2.21 (td, <i>J</i> = 9.6, 8.7, 5,0 Гц, 1H), 2.09 (dd, <i>J</i> = 34.6, 10,2 Гц, 1H), 1.74 (dd, <i>J</i> = 40.4, 10,3 Гц, 1H).
375 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	550,2	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.67-8.58 (m, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.56 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 2H), 7.10-7.03 (m, 1H), 6.74-6.68 (m, 1H), 6.65-6.33 (m, 2H), 5.76-5.70 (m, 1H), 4.90-4.62 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.68-2.26 (m, 4H), 2.16-2.03 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 1H).

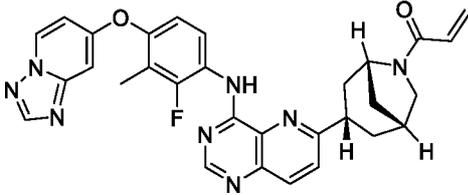
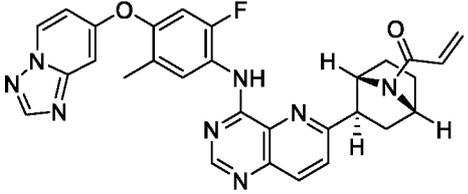
376 (Пр. 189)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	539,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.53-9.34 (m, 1H), 8.93-8.79 (m, 2H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.85-7.62 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.74-6.60 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 4.56-3.67 (m, 2H), 3.65-3.25 (m, 3H), 2.31-2.26 (m, 3H), 2.19-1.75 (m, 5H), 1.70-1.60 (m, 1H).
377 (Пр. 189)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	539,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.61-9.39 (m, 1H), 8.86-8.75 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.84-7.64 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 6.48-6.37 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 4.57-3.69 (m, 2H), 3.62-3.23 (m, 3H), 2.22 (d, <i>J</i> = 2,3 Гц, 3H), 2.20-1.78 (m, 5H), 1.63 (t, <i>J</i> = 11,5 Гц, 1H).
378 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.44-9.22 (m, 1H), 8.86-8.77 (m, 1H), 8.74-8.48 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 8.12-7.98 (m, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 2H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 14,2, 8,2 Гц, 1H), 6.78-6.67 (m, 1H), 6.54-6.34 (m, 2H), 5.79-5.56 (m, 1H), 4.70-4.23 (m, 1H), 4.05-3.76 (m, 5H), 3.61 (ddd, <i>J</i> = 39,3, 11,7, 5,6 Гц, 1H), 3.42-3.23 (m, 1H), 3.07-2.80 (m, 1H), 2.39-2.35 (m,

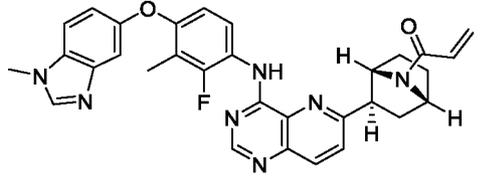
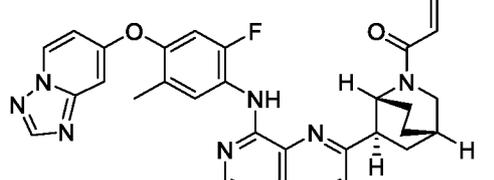
			3H), 2.24-1.88 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 2H).
379 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.53-9.32 (m, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.67-8.41 (m, 1H), 8.19-8.12 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74-7.61 (m, 1H), 7.41-7.30 (m, 2H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.83-6.73 (m, 1H), 6.61-6.39 (m, 2H), 5.79-5.65 (m, 1H), 4.74-4.26 (m, 1H), 4.14-3.79 (m, 4H), 3.79-3.54 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 1H), 3.12-2.80 (m, 1H), 2.46-2.20 (m, 4H), 2.18-1.90 (m, 3H), 1.92-1.60 (m, 2H).
380 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.56-9.37 (m, 1H), 8.98-8.77 (m, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.81-7.62 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.58-6.36 (m, 2H), 5.78-5.64 (m, 1H), 4.71-4.28 (m, 1H), 4.11-3.75 (m, 1H), 3.77-3.55 (m, 1H), 3.44-3.20 (m, 1H), 3.15-2.78 (m, 1H), 2.49-2.19 (m, 4H), 2.19-1.90 (m, 3H), 1.88-1.65 (m, 2H).
381 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,2S,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.62-9.35 (m, 1H), 8.93-8.72 (m, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.61-6.38 (m, 2H), 5.81-5.61 (m, 1H), 4.75-

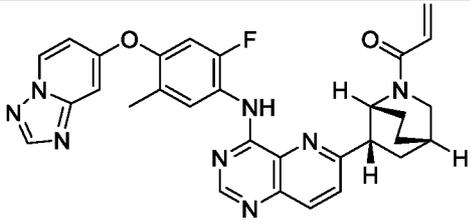
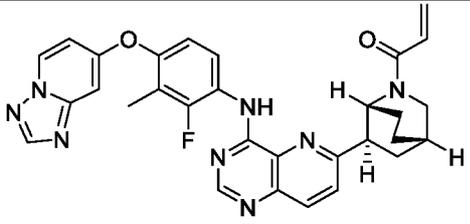
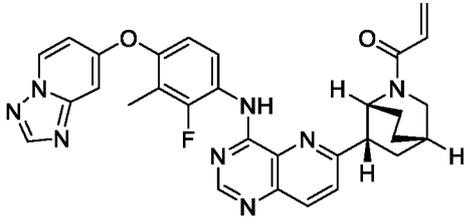
	метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он		4.26 (m, 1H), 4.09-3.58 (m, 2H), 3.46-3.25 (m, 1H), 3.12-2.79 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 3H), 2.18-1.99 (m, 3H), 2.00-1.61 (m, 2H).
382 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.52 (s, 1H), 8.84-8.72 (m, 2H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.70-7.61 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.68-6.31 (m, 2H), 5.81-5.61 (m, 1H), 4.77-4.59 (m, 1H), 4.13-3.78 (m, 1H), 3.76-3.43 (m, 2H), 3.24-2.92 (m, 0H), 2.67-2.26 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 3H), 2.16-1.75 (m, 4H).
383 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((3aR,5S,6aR)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	533,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.31-9.09 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 3H), 6.59-6.37 (m, 2H), 5.75-5.61 (m, 1H), 4.78-4.51 (m, 1H), 3.94-3.43 (m, 3H), 3.32-2.93 (m, 1H), 2.62-2.33 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26-1.73 (m, 4H).
384 (Пр. 189)	 <p>1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[b]пиррол-1(2H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.45-9.24 (m, 1H), 8.87-8.80 (m, 1H), 8.78-8.70 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-

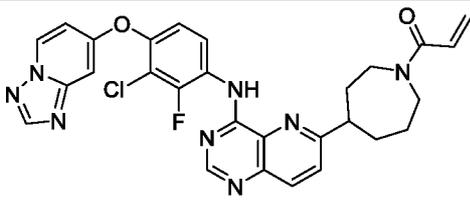
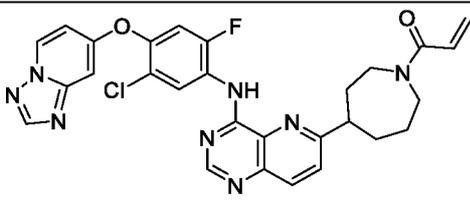
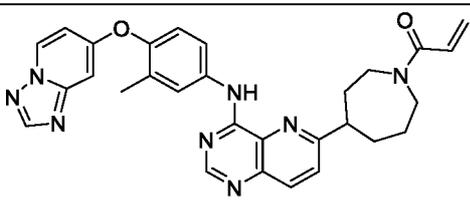
	илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он		6.85 (m, 2H), 6.60-6.35 (m, 2H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.65-4.27 (m, 1H), 4.23-3.53 (m, 3H), 2.92-2.38 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.26-1.97 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 3H).
385 (Пр. 1)	 <p>1-((2S,4SR)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.48-9.29 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.61-6.36 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.73-4.33 (m, 1H), 4.22-3.62 (m, 3H), 2.97-2.35 (m, 1H), 2.33-1.98 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 3H).
386 (Пр. 189)	 <p>1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.45-9.24 (m, 1H), 8.87-8.80 (m, 1H), 8.78-8.70 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H), 7.02-6.93 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.60-6.35 (m, 2H), 5.78-5.66 (m, 1H), 4.65-4.27 (m, 1H), 4.23-3.53 (m, 3H), 2.92-2.38 (m, 1H), 2.32-2.27 (m, 3H), 2.26-1.97 (m, 1H), 1.49-1.39 (m, 3H).
387 (Пр. 189)	 <p>1-((2R,4RS)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	525,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.48-9.29 (m, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.14 (m, 1H), 7.73-7.66 (m, 1H),

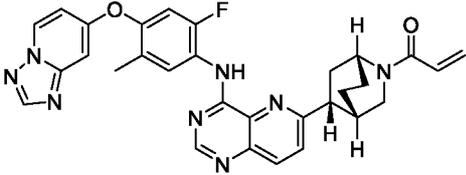
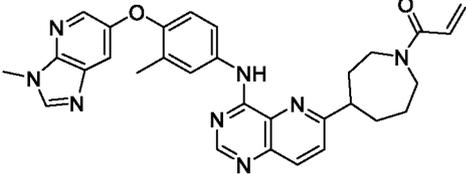
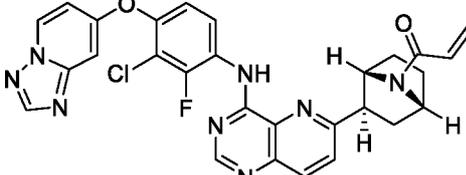
	<p>([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфениламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпирролидин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>7.05-6.98 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.61-6.36 (m, 2H), 5.79-5.67 (m, 1H), 4.73-4.33 (m, 1H), 4.22-3.62 (m, 3H), 2.97-2.35 (m, 1H), 2.33-1.98 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 3H).</p>
388 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.23-9.18 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.61-8.52 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.61-6.41 (m, 2H), 5.79-5.66 (m, 1H), 4.80-4.37 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78-3.59 (m, 2H), 3.38-3.16 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.63-2.19 (m, 4H), 2.16-1.93 (m, 4H), 1.90-1.73 (m, 1H).</p>
389 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	564,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.36-9.31 (m, 1H), 8.75-8.70 (m, 1H), 8.53-8.43 (m, 1H), 8.12-8.04 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.62-6.43 (m, 2H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.77-4.38 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.80-3.61 (m, 2H), 3.39-3.17 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 1H), 2.62-2.22 (m, 4H), 2.16-1.95 (m, 4H), 1.93-1.73 (m, 1H).</p>
390 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.40 (s, 1H), 8.88-8.79 (m, 2H), 8.56-8.49 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 7.68-7.58 (m,</p>

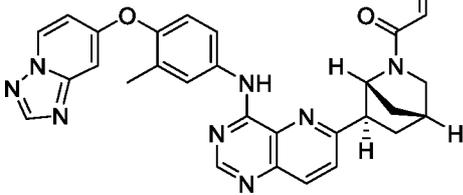
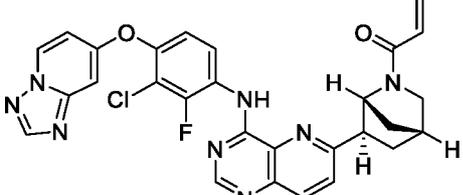
	<p>rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>		<p>1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.62-6.42 (m, 2H), 5.80-5.68 (m, 1H), 4.76-4.36 (m, 1H), 3.81-3.59 (m, 2H), 3.40-3.19 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 1H), 2.62-2.20 (m, 4H), 2.17-1.92 (m, 4H), 1.92-1.75 (m, 1H).</p>
391 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,3S,5R)-3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.33 (d, <i>J</i> = 2,9 Гц, 1H), 8.84-8.76 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8,7 Гц, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> = 10,9 Гц, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.44 (dd, <i>J</i> = 16.8, 2,1 Гц, 1H), 5.74 (dd, <i>J</i> = 10.2, 2,1 Гц, 1H), 4.99-4.92 (m, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.06 (m, 5H), 2.06-1.90 (m, 3H).</p>
392 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	537,2	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.77-9.18 (m, 1H), 8.78-8.72 (m, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 8.49-8.30 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.92-6.85 (m, 1H), 6.66-6.24 (m, 1H), 6.21-6.03 (m, 1H), 5.75-5.35 (m, 1H), 5.26-4.88 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.66-2.17 (m, 5H), 2.16-1.87 (m, 2H), 1.89-1.60 (m, 2H).</p>

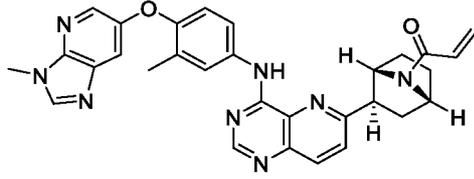
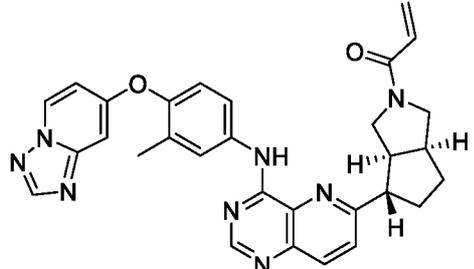
<p>393 (Пр. 189)</p>	 <p>рас-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-фтор-5-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>550,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.58-9.03 (m, 1H), 8.73-8.68 (m, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.71-6.62 (m, 1H), 6.56-6.18 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.74-5.35 (m, 1H), 5.25-4.93 (m, 1H), 4.57-4.48 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.59-2.15 (m, 5H), 2.14-1.87 (m, 2H), 1.87-1.58 (m, 2H).</p>
<p>394 (Пр. 189)</p>	 <p>рас-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>550,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.60-9.10 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21-7.98 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.11-7.03 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.58-6.24 (m, 1H), 6.23-6.07 (m, 1H), 5.73-5.36 (m, 1H), 5.24-4.95 (m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.47-3.39 (m, 1H), 2.55-2.27 (m, 4H), 2.25-1.88 (m, 3H), 1.87-1.60 (m, 2H).</p>
<p>395 (Пр. 189)</p>	 <p>рас-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-</p>	<p>551,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.55-9.47 (m, 1H), 8.96-8.88 (m, 1H), 8.88-8.83 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.23-8.13 (m, 1H), 7.84-7.63 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.70-6.53 (m, 1H), 6.53-6.31 (m, 1H), 5.82-5.69 (m, 1H), 4.94-4.29 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 2.79-2.40 (m, 1H), 2.29 (s,</p>

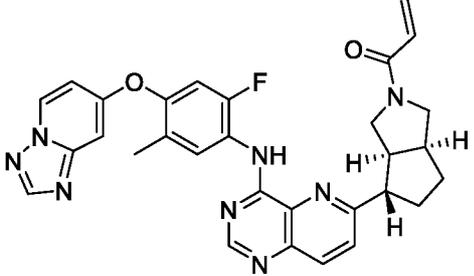
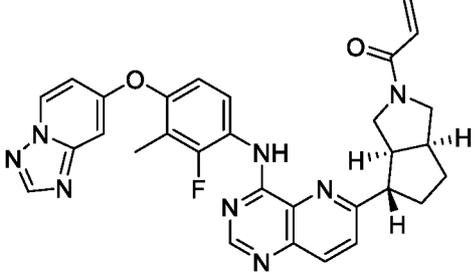
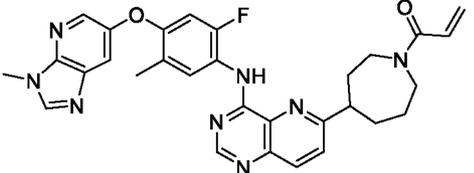
	2-ен-1-он		4H), 2.28-2.05 (m, 1H), 2.06-1.62 (m, 4H).
396 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.75-9.27 (m, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.70-8.41 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.70-7.57 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.54-6.04 (m, 1H), 5.89-5.48 (m, 1H), 5.20-5.09 (m, 1H), 4.15-3.88 (m, 1H), 3.82-3.61 (m, 1H), 3.57-3.41 (m, 2H), 2.39-2.23 (m, 6H), 2.23-1.92 (m, 2H), 1.92-1.76 (m, 2H).
397 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.60-9.52 (m, 1H), 8.92-8.81 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 1H), 7.85-7.66 (m, 1H), 7.09-6.84 (m, 3H), 6.71-6.55 (m, 1H), 6.55-6.34 (m, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.01-4.27 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 2.87-2.41 (m, 1H), 2.38-2.20 (m, 4H), 2.17-1.87 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 3H).
398 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.75-9.35 (m, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.70-8.36 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14-8.07 (m, 1H), 7.73-7.59 (m, 1H), 7.08-6.83 (m, 3H), 6.53-6.02 (m, 1H), 5.86-5.50 (m, 1H), 5.19-5.09 (m, 1H), 4.16-3.91 (m, 1H), 3.86-3.63 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 2H), 2.46-2.19 (m, 5H), 2.17-1.91 (m, 3H), 1.88-

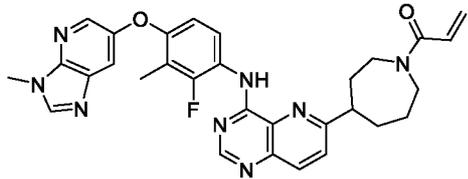
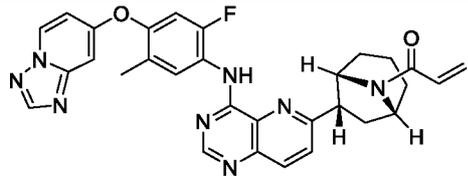
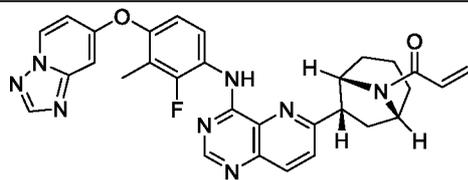
	азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он		1.79 (m, 2H).
399 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.51-9.44 (m, 1H), 8.99-8.88 (m, 1H), 8.85-8.79 (m, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 1H), 6.97-6.89 (m, 2H), 6.73-6.60 (m, 1H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.79-5.70 (m, 1H), 4.02-3.51 (m, 4H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.36-2.23 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 3H), 2.05-1.78 (m, 2H).
400 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	559,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.49-9.42 (m, 1H), 9.29-9.20 (m, 1H), 8.89-8.84 (m, 1H), 8.58-8.51 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.71-6.59 (m, 1H), 6.46-6.35 (m, 1H), 5.77-5.70 (m, 1H), 4.01-3.53 (m, 4H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.21-2.05 (m, 3H), 2.02-1.81 (m, 2H).
401 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	521,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.26-9.03 (m, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.93-6.83 (m, 2H), 6.72-6.55 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 1H), 5.78-5.67 (m, 1H), 4.16-3.82 (m, 1H), 3.82-3.53 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 1H), 2.28 (s,

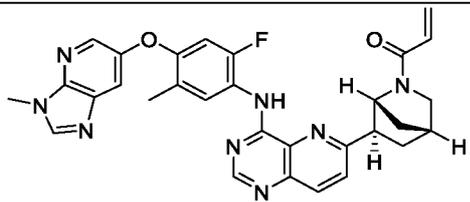
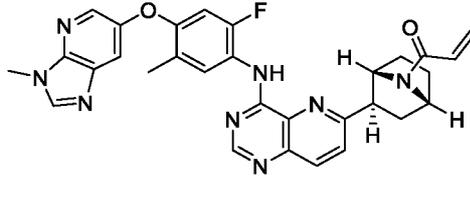
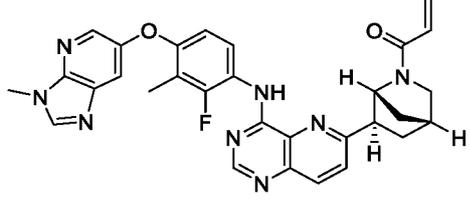
<p>402 (Пр. 189)</p>	 <p>rac-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>551,2</p>	<p>4H), 2.21-1.80 (m, 5H). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.29 (s, 1H), 8.85-8.78 (m, 1H), 8.75-8.63 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.19- 8.11 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.01-6.84 (m, 3H), 6.73-6.22 (m, 2H), 5.69-5.58 (m, 1H), 4.92- 4.18 (m, 1H), 3.83-3.62 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 2H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.49-2.16 (m, 5H), 2.15- 1.78 (m, 4H).</p>
<p>403 (Пр. 189)</p>	 <p>1-(4-(4-((3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>535,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17-8.97 (m, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.13- 8.05 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89- 7.71 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.96-6.90 (m, 1H), 6.71-6.56 (m, 1H), 6.47-6.34 (m, 1H), 5.77- 5.67 (m, 1H), 4.11-3.82 (m, 4H), 3.81-3.69 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.36-2.99 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 3H), 2.10- 1.77 (m, 3H).</p>
<p>404 (Пр. 189)</p>	 <p>rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>557,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.91-9.25 (m, 1H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.63-8.42 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.67- 7.61 (m, 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 7.01-6.89 (m, 2H), 6.62-5.96 (m, 2H), 5.74-5.35 (m, 1H), 5.24- 4.89 (m, 1H), 4.64-4.42 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 2.63-2.18 (m, 2H), 2.17-1.89 (m, 2H), 1.90-</p>

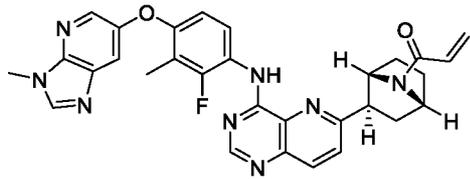
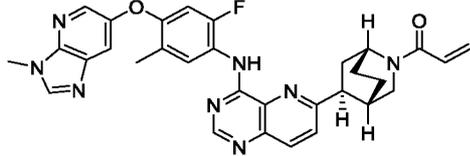
405 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	519,2	1.59 (m, 2H). ¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07-9.00 (m, 1H), 8.82-8.77 (m, 1H), 8.54-8.47 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.88-6.82 (m, 1H), 6.65-6.33 (m, 2H), 5.77-5.69 (m, 1H), 5.03-4.47 (m, 1H), 3.72-3.57 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 4H), 2.11-1.96 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 1H).
406 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	557,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.47 (s, 1H), 9.04-8.93 (m, 1H), 8.87-8.82 (m, 1H), 8.58-8.50 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 2H), 6.64-6.32 (m, 2H), 5.77-5.69 (m, 1H), 4.97-4.55 (m, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.12-2.92 (m, 1H), 2.52-2.37 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H).
407 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4R,6S)-6-(4-((3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-а]пиридин-2-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	533,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98-8.91 (m, 1H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.73-7.62 (m, 2H), 7.61-7.57 (m, 1H), 6.97-6.90 (m,

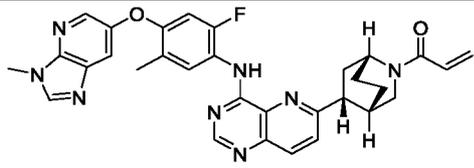
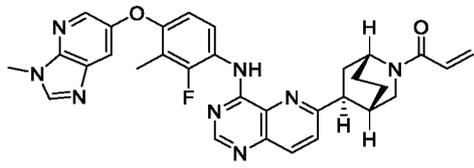
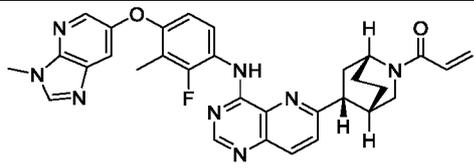
	b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 1H), 6.66-6.32 (m, 2H), 5.77-5.68 (m, 1H), 5.03-4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.40-3.29 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 1H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.09-1.97 (m, 1H), 1.87-1.69 (m, 1H).
408 (Пр. 189)	 рас-1-((1R,2S,4S)-2-(4-((3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он	533,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10.21-9.25 (m, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.26-8.11 (m, 1H), 8.09-7.96 (m, 2H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.56-7.40 (m, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.51-5.87 (m, 2H), 5.71-4.99 (m, 2H), 4.39 (dd, <i>J</i> = 111.8, 4,7 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.43-3.31 (m, 1H), 2.72-2.24 (m, 4H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.88-1.56 (m, 4H).
409 (Пр. 189)	 рас-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он	533,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.15-9.09 (m, 1H), 8.82-8.76 (m, 1H), 8.53-8.46 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.63-6.33 (m, 2H), 5.76-5.65 (m, 1H), 3.99-3.61 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 1H), 3.35-3.24 (m, 1H), 3.21-2.90 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 5H), 2.18-2.01 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H).

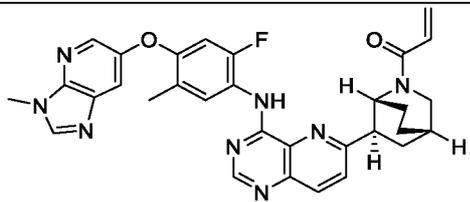
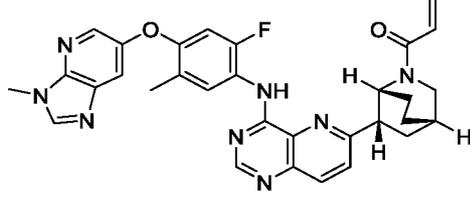
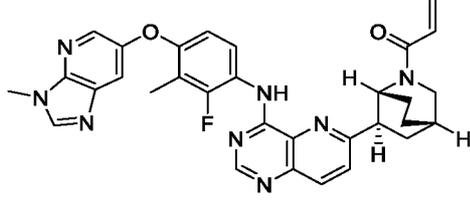
410 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.44 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 2H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 1H), 7.02-6.94 (m, 1H), 6.93- 6.85 (m, 2H), 6.55-6.43 (m, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 5.74-5.64 (m, 1H), 3.92-3.67 (m, 3H), 3.61- 3.48 (m, 1H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.24-2.93 (m, 2H), 2.49-2.22 (m, 5H), 2.17-1.97 (m, 1H), 1.80- 1.62 (m, 1H).
411 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((3aS,4S,6aS)-4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.53-9.47 (m, 1H), 8.88-8.76 (m, 2H), 8.55-8.47 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.70- 7.62 (m, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 6.94-6.85 (m, 2H), 6.56-6.45 (m, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.75- 5.65 (m, 1H), 3.94-3.68 (m, 3H), 3.62-3.49 (m, 1H), 3.32 (p, <i>J</i> = 8.1, 7,4 Гц, 1H), 3.27-2.94 (m, 2H), 2.53-2.27 (m, 2H), 2.25- 2.18 (m, 3H), 2.17-1.98 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 1H).
412 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-он</p>	553,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.21 (s, 1H), 8.81-8.76 (m, 1H), 8.67-8.57 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.15-8.07 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.62- 7.56 (m, 1H), 6.73-6.58 (m, 2H), 6.44-6.34 (m, 1H), 5.76-5.68 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.92-3.50 (m, 4H), 3.20-3.04 (m, 1H), 2.41-

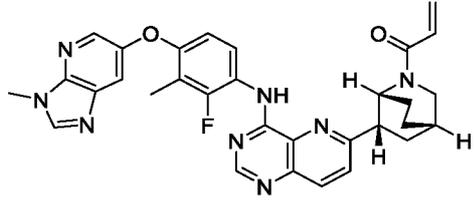
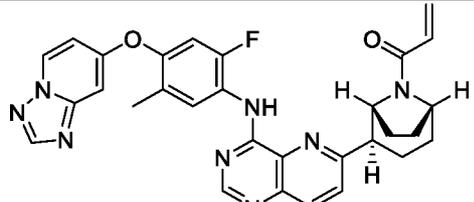
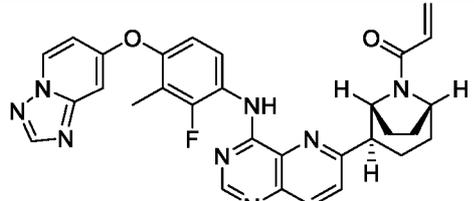
	ил)проп-2-ен-1-он		2.36 (m, 3H), 2.35-2.20 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H), 2.00-1.79 (m, 2H).
413 (Пр. 189)	 <p>1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азепан-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	553,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.33 (s, 1H), 8.76-8.71 (m, 1H), 8.58-8.46 (m, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 6.78- 6.60 (m, 2H), 6.47-6.36 (m, 1H), 5.78-5.70 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 4H), 3.91-3.52 (m, 3H), 3.20- 3.06 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 4H), 2.22-2.06 (m, 3H), 2.03-1.79 (m, 2H).
414 (Пр. 189)	 <p>8-(1-(6-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.56-9.10 (m, 1H), 8.81-8.74 (m, 1H), 8.68-8.42 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.63- 7.55 (m, 1H), 7.01-6.85 (m, 3H), 6.67-6.41 (m, 1H), 6.40-6.30 (m, 1H), 5.76-5.53 (m, 1H), 5.24- 5.00 (m, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 3.79-3.65 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 3H), 2.17- 1.63 (m, 6H).
415 (Пр. 189)	 <p>8-(1-(6-(4-((1,2,4)триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)азабисцикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.61-9.21 (m, 1H), 8.79-8.72 (m, 1H), 8.63-8.41 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.63- 7.55 (m, 1H), 7.03-6.95 (m, 1H), 6.95-6.86 (m, 2H), 6.66-6.44 (m, 1H), 6.42-6.31 (m, 1H), 5.75- 5.57 (m, 1H), 5.22-5.01 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 3.80-3.66 (m,

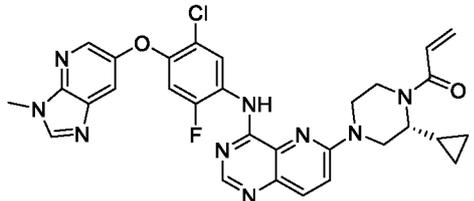
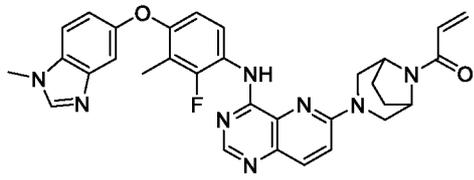
			1H), 2.54-2.29 (m, 2H), 2.25-2.18 (m, 3H), 2.11-1.92 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 4H).
416 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,4R,6R)-6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.27-9.20 (m, 1H), 8.84-8.79 (m, 1H), 8.73-8.65 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 2H), 6.74-6.66 (m, 1H), 6.62-6.48 (m, 1H), 6.49-6.32 (m, 1H), 5.75-5.67 (m, 1H), 4.95-4.47 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 3.10-2.84 (m, 1H), 2.49-2.17 (m, 5H), 2.17-2.00 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 1H).
417 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.62-8.99 (m, 1H), 8.74-8.68 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 6.70-6.61 (m, 1H), 6.54-6.24 (m, 1H), 6.21-6.04 (m, 1H), 5.67-5.34 (m, 1H), 5.25-4.88 (m, 1H), 4.61-4.45 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 3H), 2.26-2.17 (m, 1H), 2.12-1.78 (m, 3H), 1.78-1.59 (m, 1H).
418 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,2R,4R)-2-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.38-9.31 (m, 1H), 8.78-8.73 (m, 1H), 8.64-8.53 (m, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79-7.56 (m, 2H),

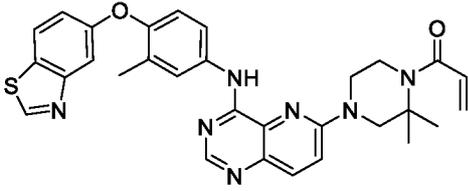
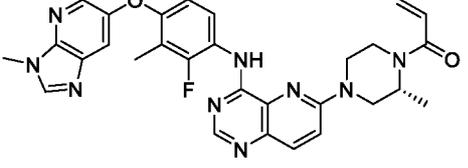
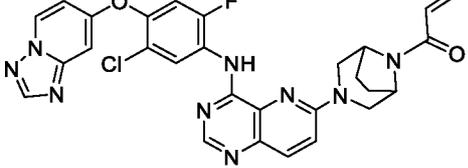
	метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5- b]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-7- азабицикло[2.2.1]гептан-7- ил)проп-2-ен-1-он		6.79-6.71 (m, 1H), 6.63-6.51 (m, 1H), 6.50-6.34 (m, 1H), 5.77- 5.68 (m, 1H), 5.01-4.51 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.72-3.55 (m, 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.38-3.28 (m, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.52- 2.36 (m, 1H), 2.36-2.20 (m, 4H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 1H).
419 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1S,2R,4R)-2-(4-((2-фтор-3- метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5- b]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-7- азабицикло[2.2.1]гептан-7- ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.69-9.09 (m, 1H), 8.71-8.66 (m, 1H), 8.33-8.28 (m, 1H), 8.23- 8.01 (m, 3H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 6.73-6.66 (m, 1H), 6.56-6.21 (m, 1H), 6.18- 6.06 (m, 1H), 5.67-5.35 (m, 1H), 5.26-4.91 (m, 1H), 4.64-4.43 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 2.56-2.18 (m, 4H), 2.14- 1.87 (m, 2H), 1.87-1.60 (m, 2H).
420 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-фтор-5- метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5- b]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2- азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп- 2-ен-1-он</p>	565,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.35 (s, 1H), 8.87-8.80 (m, 1H), 8.80-8.68 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.71-7.59 (m, 2H), 6.75- 6.67 (m, 1H), 6.65-6.51 (m, 1H), 6.50-6.22 (m, 1H), 5.79-5.65 (m, 1H), 4.88-4.14 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.91-3.80 (m, 1H), 3.79- 3.62 (m, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 3H), 2.03-1.87 (m, 2H), 1.85-1.64 (m, 1H).

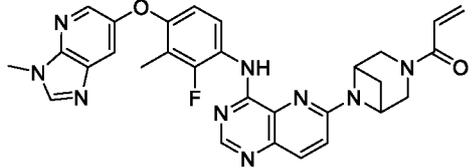
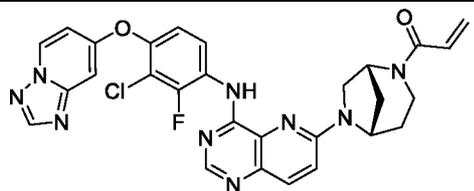
<p>421 (Пр. 189)</p>  <p>рас-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-д]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.16-9.09 (m, 1H), 8.83-8.74 (m, 1H), 8.54-8.41 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.16-8.08 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.69-7.59 (m, 2H), 6.71-6.55 (m, 1H), 6.43-6.21 (m, 2H), 5.66-5.55 (m, 1H), 4.88-4.19 (m, 1H), 3.97-3.92 (m, 3H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.53-3.34 (m, 2H), 2.77-2.61 (m, 1H), 2.42-2.35 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.08-1.77 (m, 4H).
<p>422 (Пр. 189)</p>  <p>рас-1-((1R,4S,5S)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-д]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.45 (s, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 8.70-8.58 (m, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.79-7.58 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 6.69-6.53 (m, 1H), 6.51-6.32 (m, 1H), 5.81-5.67 (m, 1H), 4.93-4.19 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.91-3.83 (m, 1H), 3.80-3.63 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 2.80-2.55 (m, 1H), 2.48-2.26 (m, 5H), 2.05-1.94 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 2H).
<p>423 (Пр. 189)</p>  <p>рас-1-((1R,4S,5R)-5-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-д]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-</p>	565,2	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9.27-9.21 (m, 1H), 8.80-8.71 (m, 1H), 8.47-8.33 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.72-7.59 (m, 2H), 6.76-6.59 (m, 1H), 6.47-6.25 (m, 2H), 5.68-5.58 (m, 1H), 4.89-4.20 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86-3.60 (m, 1H), 3.53-3.38 (m, 2H),

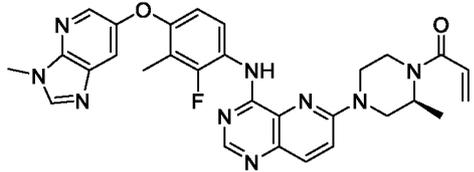
	2-ен-1-он		2.80-2.64 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.35-2.30 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 1H), 2.15-1.77 (m, 4H).
424 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.40-9.33 (m, 1H), 8.86-8.80 (m, 1H), 8.80-8.70 (m, 1H), 8.32-8.27 (m, 1H), 8.21-8.09 (m, 1H), 8.07-8.02 (m, 1H), 7.81-7.64 (m, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 6.78-6.54 (m, 2H), 6.51-6.32 (m, 1H), 5.82-5.64 (m, 1H), 4.92-4.31 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 3H), 3.76-3.59 (m, 2H), 2.78-2.41 (m, 1H), 2.41-2.36 (m, 3H), 2.32-2.00 (m, 1H), 1.95-1.66 (m, 4H).
425 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.65-9.13 (m, 1H), 8.77-8.70 (m, 1H), 8.61-8.24 (m, 2H), 8.11-8.03 (m, 2H), 7.70-7.54 (m, 2H), 6.71-6.64 (m, 1H), 6.51-6.02 (m, 1H), 5.93-5.47 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 1H), 4.17-3.86 (m, 3H), 3.77-3.59 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 3H), 2.34-2.15 (m, 3H), 2.15-1.90 (m, 2H), 1.90-1.74 (m, 2H).
426 (Пр. 189)	 <p>рас-1-((1R,4S,6R)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.50-9.42 (m, 1H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.69-8.59 (m, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.71-6.54 (m, 1H), 6.52-6.36 (m, 1H), 5.83-5.67 (m, 1H),

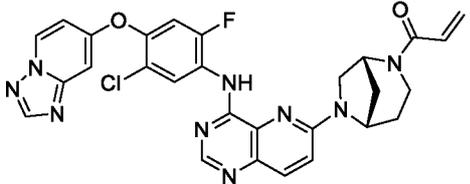
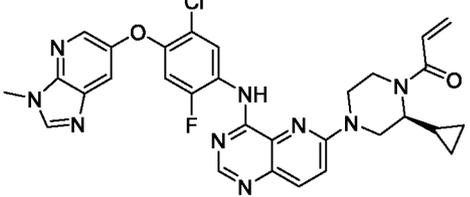
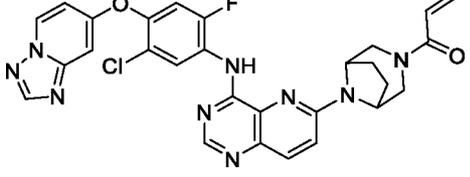
	d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он		4.96-4.32 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.61 (m, 3H), 2.81-2.43 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 4H), 2.29-2.05 (m, 1H), 2.03-1.69 (m, 4H).
427 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,4S,6S)-6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.71-9.23 (m, 1H), 8.73-8.67 (m, 1H), 8.46-8.17 (m, 2H), 8.11-8.02 (m, 2H), 7.68-7.55 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.55-6.01 (m, 1H), 5.91-5.48 (m, 1H), 5.21-5.09 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84-3.63 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.31-1.90 (m, 6H), 1.89-1.77 (m, 2H).
428 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.96-8.84 (m, 2H), 8.56-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.89-7.64 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 2H), 6.80-6.52 (m, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.82-5.72 (m, 1H), 5.17-4.37 (m, 2H), 3.62-3.27 (m, 1H), 2.52-2.36 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 3H), 2.22-2.02 (m, 4H), 1.98-1.71 (m, 3H).
429 (Пр. 189)	 <p>rac-1-((1R,2R,5R)-2-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	551,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.56-9.50 (m, 1H), 8.92-8.83 (m, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.12 (m, 1H), 7.87-7.62 (m, 1H), 7.07-6.99 (m, 1H), 6.94-6.84 (m, 2H), 6.81-6.56 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.78 (ddd, <i>J</i> = 12.3, 10.3, 2,1 Гц, 1H),

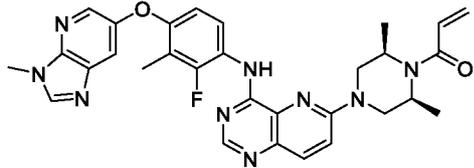
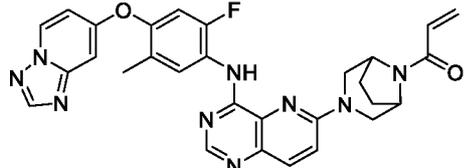
	d]пиримидин-6-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он		5.18-4.39 (m, 2H), 3.68-3.25 (m, 1H), 2.55-2.25 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 3H), 2.21-2.01 (m, 4H), 1.99-1.73 (m, 3H).
430 (Пр. 238)	 <p>(R)-1-(4-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	600,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8.96 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16,8, 1,8 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10,5, 1,9 Гц, 1H), 4.77-3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13,1, 3,7 Гц, 1H), 3.16 (td, J = 12,5, 3,6 Гц, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H) 0.61-0.47 (m, 4H)
431 (Пр. 238)	 <p>1-(3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	565,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.95 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.54 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8,7, 2,4 Гц, 1H), 6.77 (dd, J = 9,0, 1,7 Гц, 1H), 6.60 (dd, J = 16,8, 10,2 Гц, 1H), 6.45 (dd, J = 16,8, 2,0 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10,2, 2,0 Гц, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.57 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4.33 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4.08 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.42 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3.25 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2.29 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.17-

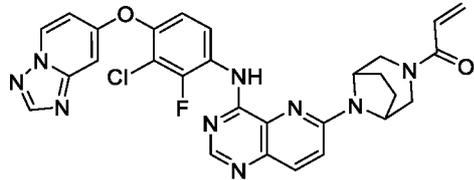
432 (Пр. 238)	 <p>1-(4-(4-((4-(бензо[d]тиазол-5-илокси)-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	1.84 (m, 4H) 552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.86 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2,8 Гц, 1H), 7.57 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2,5 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1,8 Гц, 1H), 3.99 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.83 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)
433 (Пр. 238)	 <p>(R)-1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	554,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.65-8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.73-4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70-3.43 (m, 2H), 3.29 (t, J = 11.2, 1H), 2.31 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.35 (d, J = 6,7 Гц, 3H)
434 (Пр. 238)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-</p>	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.28 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 9.06 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.26 (d,

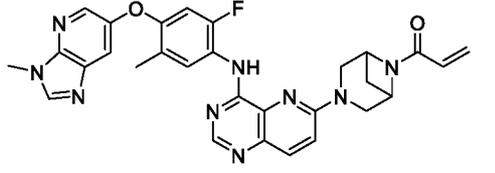
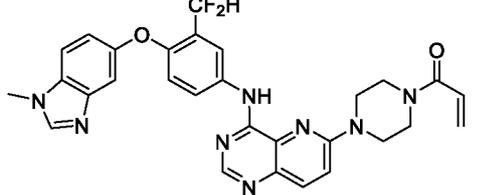
	фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он		J = 9,5 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 2,0 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2,0 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.30 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4.10 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3.27 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2.36-1.77 (m, 4H)
435 (Пр. 238)	 <p>1-(6-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.96 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (t, J = 9,1 Гц, 1H), 8.29 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6.74 (dd, J = 9.1, 1,7 Гц, 1H), 6.47 (dd, J = 16.7, 10,3 Гц, 1H), 6.32 (dd, J = 16.7, 2,1 Гц, 1H), 5.67 (dd, J = 10.3, 2,1 Гц, 1H), 4.71-4.65 (m, 2H), 4.43 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 4.15 (d, J = 13,9 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87-3.49 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.30 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1.73 (d, J = 8,8 Гц, 1H)
436 (Пр. 238)	 <p>1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.18 (s, 1H), 9.00 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.1, 1,0 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.15 (dd, J = 9.2, 2,0 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.71-6.52 (m, 1H), 6.32 (d, J =

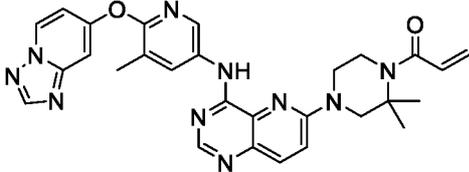
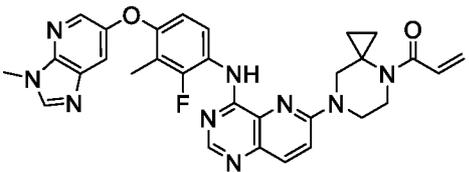
	d]пиримидин-6-ил)-2,6- диазабицикло[3.2.1]октан-2- ил)проп-2-ен-1-он		2,1 Гц, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.08-4.40 (m, 2H), 3.96-3.82 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 1H), 3.30- 2.93 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.07-1.81 (m, 2H).
437 (Пр. 238)	 (S)-1-(4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3- метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин- 6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2- метилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1- он	554,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.98 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.65- 8.56 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.64 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.43-6.34 (m, 1H), 5.77 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.73-4.13 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.70-3.43 (m, 2H), 3.29 (t, J = 11.2, 1H), 2.31 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.35 (d, J = 6,7 Гц, 3H)
438 (Пр. 238)	 1-(3-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3- метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин- 6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-3,6- диазабицикло[3.1.1]гептан-6- ил)проп-2-ен-1-он	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.66- 8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.09-7.95 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.14 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.75 (dd, J = 9.0, 1,7 Гц, 1H), 6.42-6.23 (m, 2H), 5.72 (dd, J = 9.9, 2,1 Гц, 1H), 4.80- 4.72 (m, 2H), 4.36 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.84-3.66 (m, 1H) 2.98-2.86 (m, 1H), 2.31 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1.77 (d, J = 8,8 Гц, 1H).

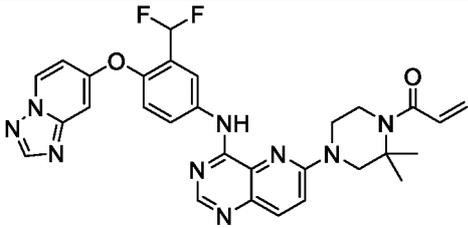
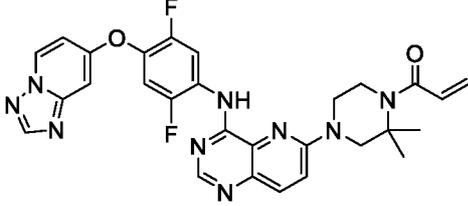
<p>439 (Пр. 238)</p>	 <p>1-((1R,5S)-6-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-2-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>572,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.28 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 9.15 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.08 (dd, J = 21.5, 10,0 Гц, 2H), 6.95-6.87 (m, 2H), 6.74-6.46 (m, 1H), 6.38-6.29 (m, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 5.11-4.46 (m, 2H), 3.95-3.81 (m, 2H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.34-2.88 (m, 1H) 2.39-2.11 (m, 2H), 2.05-1.83 (m, 2H).</p>
<p>440 (Пр. 238)</p>	 <p>(S)-1-(4-(4-((5-хлор-2-фтор-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2-циклопропилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>600,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8.96 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.69 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.33 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.83 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 6.62-6.56 (m, 1H), 6.35 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.75 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.77-3.52 (m, 5H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (dd, J = 13.1, 3,7 Гц, 1H), 3.16 (td, J = 12.5, 3,6 Гц, 1H), 1.32-1.27 (m, 1H) 0.61-0.47 (m, 4H)</p>
<p>441 (Пр. 238)</p>	 <p>1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-5-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>572,1</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.09 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.57-8.49 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.33</p>

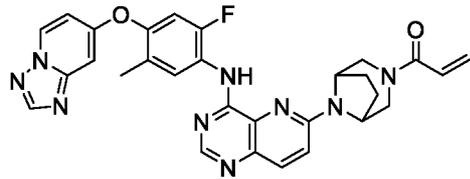
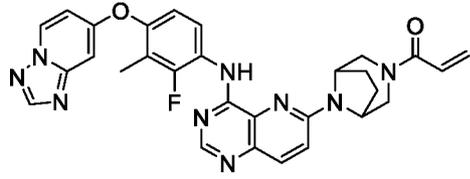
	ил)проп-2-ен-1-он		(dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.54 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3.81 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 3.66 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3.13 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 2.18-2.12 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 2H)
442 (Пр. 238)	 <p>1-((2S,6R)-4-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	568,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.01 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.68-8.57 (m, 2H), 8.30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.60 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.29 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 16.7, 10,5 Гц, 1H), 6.40 (dd, J = 16.7, 2,0 Гц, 1H), 5.76 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.85-4.27 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 13.5, 4,5 Гц, 2H), 2.31 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1.41 (d, J = 6,9 Гц, 6H)
443 (Пр. 238)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.00 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8.88 (dd, J = 9.1, 0,8 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.45 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2,0 Гц, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.31 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4.08 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3.43 (d, J = 11,8 Гц,

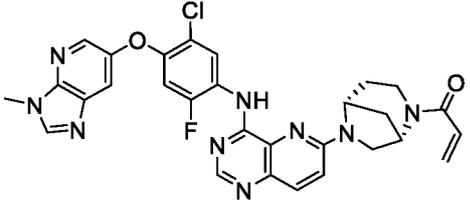
			1H), 3.26 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.17-1.85 (m, 4H)
444 (Пр. 238)	 <p>1-(3-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)проп-2-ен-1-он</p>		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.07 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.83 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.00 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 16.8, 10,2 Гц, 1H), 6.46 (dd, J = 16.8, 2,0 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.2, 2,0 Гц, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.32 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4.11 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3.44 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3.27 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 2.21 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 2.17-1.81 (m, 4H)
445 (Пр. 238)	 <p>1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-хлор-2-фторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	572,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.13 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 8.99 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.1, 1,1 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.24 (d, J = 12 Гц, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2,0 Гц, 1H), 6.96-6.88 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.34 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.55 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3.83 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3.68 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3.12 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.07-1.84 (m, 2H)

<p>446 (Пр. 238)</p>	 <p>1-(3-(4-((2-фтор-5-метил-4-((3-метил-3Н-имидазо[4,5-б]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>552,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.92 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8.73 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.62 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.69 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 6.36 (dd, J = 16.9, 2,1 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.9, 9,9 Гц, 1H), 5.71 (dd, J = 10.0, 2,0 Гц, 1H), 4.74 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 4.34 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.74 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.37 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 1.75 (d, J = 8,8 Гц, 1H).</p>
<p>447 (Пр. 238)</p>	 <p>1-(4-(4-((3-(дифторметил)-4-((1-метил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>557,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 9.0, 2,7 Гц, 1H), 8.03-7.93 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7.37 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.91 (dd, J = 8.9, 1,3 Гц, 1H), 6.65 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.38 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.79 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 3.90-3.83 (m, 1H)</p>
<p>448 (Пр. 242)</p>	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2-(трифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)пиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>590,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.61-9.56 (m, 1H), 9.19 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 7.4, 0,7 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.16 (d, J =</p>

	до[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		9,3 Гц, 1H), 7.03 (dd, J = 2.6, 0,7 Гц, 1H), 6.90 (dd, J = 7.5, 2,6 Гц, 1H), 6.58 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.05-3.96 (m, 4H), 3.81 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 1.61 (s, 6H).
449 (Пр. 242)	 <p>1-(4-(4-((6-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-5-метилпиридин-3-ил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	537,3	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 7.4, 0,7 Гц, 1H), 8.44 (dd, J = 2.7, 0,9 Гц, 1H), 8.38 (dd, J = 2.7, 0,7 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7.40 (dd, J = 2.5, 0,7 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 6.95 (dd, J = 7.5, 2,5 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.25 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.00 (dd, J = 6.5, 4,8 Гц, 2H), 3.90-3.81 (m, 4H), 2.44 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 1.61 (s, 6H).
450 (Пр. 244)	 <p>1-(7-(4-((2-фтор-3-метил-4-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)проп-2-ен-1-он</p>	566,2	1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8.60 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 8.37 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7.98 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7.76-7.64 (m, 4H), 6.79 (dd, J = 8.9, 1,6 Гц, 1H), 6.30 (dd, J = 16.9, 1,9 Гц, 1H), 5.81 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.02-3.97 (m, 5H), 3.89 (s, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.33 (d, J = 2,1 Гц, 3H), 1.31-1.11 (m, 4H).

<p>451 (Пр. 242)</p>	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-3-(дифторметил)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>572,2</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8.81 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.54 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8.29 (dd, J = 8.9, 2,7 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8.01 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.19 (dd, J = 9.1, 7,8 Гц, 2H), 7.03 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6.94-6.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.59 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.70 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.49 (s, 1H), 1.63 (s, 6H).</p>
<p>452 (Пр. 241)</p>	 <p>1-(4-(4-((5-хлор-2-фтор-4-(3-метил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>588,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8.97 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7.15 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.82 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10,6 Гц, 1H), 6.24 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.68 (dd, J = 10.6, 1,8 Гц, 1H), 3.98 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.81 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 1.59 (s, 6H).</p>
<p>453 (Пр. 242)</p>	 <p>1-(4-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-7-илокси)-2,5-дифторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он</p>	<p>558,3</p>	<p>¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9.16 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 9.09 (dd, J = 12.5, 7,7 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (dd, J = 7.5, 0,7 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7.18 (d, J = 9,3 Гц, 1H),</p>

	дифторфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-2,2-диметилпиперазин-1-ил)проп-2-ен-1-он		7.11 (dd, J = 10.8, 6,9 Гц, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, J = 7.5, 2,6 Гц, 1H), 6.57 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.26 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.69 (dd, J = 10.5, 1,8 Гц, 1H), 5.30 (s, 12H), 4.00 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.84 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 1.62 (s, 6H).
454 (Пр. 242)	 <p>1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-5-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.04 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 8.87 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.55 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1,9 Гц, 1H), 5.73 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.53 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 3.80 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3.67 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3.13 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.92-1.85 (m, 1H).
455 (Пр. 242)	 <p>1-(8-(4-((4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-илокси)-2-фтор-3-метилфенил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)проп-2-ен-1-он</p>	552,2	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.10 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8.82 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.51 (dd, J = 7.3, 0,9 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.23 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.01 (dd, J = 9.0, 1,8 Гц, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.56 (dd, J = 16.8, 10,5

	ил)проп-2-ен-1-он		Гц, 1H), 6.33 (dd, J = 16.8, 1,8 Гц, 1H), 5.74 (dd, J = 10.5, 1,9 Гц, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.55 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.68 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 3.15 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 2.23-2.13 (m, 5H), 2.07- 1.94 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H).
456 (Пр. 241)	 <p>1-((1S,5R)-6-(4-((5-хлор-2-фтор-4- ((3-метил-3H-имидазо[4,5- b]пиридин-6- ил)окси)фенил)амино)пиридо[3,2- d]пиримидин-6-ил)-2,6- диазабицикло[3.2.1]октан-2- ил)проп-2-ен-1-он</p>	586,2	1H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9.16 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 9.01 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7.68 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 6.81 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 6.53 (dd, J = 16.8, 10,5 Гц, 1H), 6.32 (dd, J = 16.9, 2,3 Гц, 1H), 5.79-5.68 (m, 1H), 4.77- 4.73 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93- 3.84 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.34-3.22 (m, 1H), 2.32-2.10 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.90- 1.79 (m, 1H).

Биохимические анализы

Конструкция экспрессирующего His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA_{insert}(776-1255) вектора и экспрессия белка

Фрагмент ДНК, оптимизированный для экспрессии в клетках насекомых, кодирующий рекомбинантный белок, имеющий аминокислотную последовательность, представленную в SEQ ID NO: 1, был синтезирован с 5'-фланкирующим сайтом фермента рестрикции NcoI и двумя стоп-кодонами, за которыми следует сайт фермента рестрикции NotI на 3'-конце. В последовательности, показанной ниже, подчеркнута аминокислотная последовательность ErbB2(676-775)YVMA_{insert}(776-1255). Вставка YVMA (SEQ ID NO: 2) отмечена двойным подчеркиванием.

SEQ ID NO: 1: Аминокислотная последовательность рекомбинантного белка

His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA_{insert}(776-1255)

1 MAHHHHHHHHH GGGGGLVPRG KRRQQKIRKY TMRLLQETE LVEPLTPSGA MPNQAQMRIL
 61 KETELRKVKV LGSGAFGTVY KGIWIPDGEN VKIPVAIKVL RENTSPKANK EILDEAYVMA
 121 YVMAGVGSFY VSRLGICLT STVQLVTQLM PYGCLLDHVR ENRGRLGSQD LLNWCMQIAK
 181 GMSYLEDVRL VHRDLAARNV LVKSPNHVKI TDFGLARLLD IDETEYHADG GKVPIKWMAL
 241 ESILRRRFTH QSDVWSYGVT VWELMTFGAK PYDGIPAREI PDLLEKGERL PQPPICTIDV
 301 YMIMVKCWMI DSECRPRFRE LVSEFSRMAR DPQRFVVIQN EDLGPASPLD STFYRSLLD
 361 DDMGDLVDAE EYLVPQQGFF CPDPAPGAGG MVHHRHRSSS TRSGGGDLTL GLEPSEEEAP
 421 RSPLAPSEGA GSDVFDGLG MGAAGLQSL PTHDPSPLQR YSEDPTVPLP SETDGYVAPL
 481 TCSPQPEYVN QPDVRPQPPS PREGPLPAAR PAGATLERAK TLSPGKNGVW KDVFAFGGAV
 541 ENPEYLTPQG GAAPQRHPPP AFSPAFDNLY YWDQDPPERG APPSTFKGTP TAENPEYGLL
 601 DVPV (SEQ ID NO: 1)

Этот синтезированный фрагмент ДНК затем клонировали в бакуловиральный вектор для переноса, рAcSG2, между сайтами NcoI и NotI. Полученную плазмиду использовали вместе с линейизованной ДНК бакуловируса BestBacTM компании Expression Systems (Davis, CA, USA) для трансфекции клеток Sf9 для создания рекомбинантного бакуловируса, который экспрессирует белок His8x-Tb-ErbB2(676-775)YVMA_{insert}(776-1255) (обозначенный как HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)). Бакуловиральный материал с высоким титром получали путем двукратной амплификации вируса после первоначальной трансфекции. Для экспрессии белка HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) 10 л культуры клеток Sf9, выращенной в биореакторе Wave cellbag (Cytiva, Marlborough, MA, USA), инфицировали рекомбинантным вирусным материалом при кратности инфицирования ("MOI"), равной 2,5, в течение 68 часов. По окончании периода инфицирования клетки собирали центрифугированием.

Очистка белка HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2)

Клетки насекомых, экспрессирующие HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2), разрушали флюидизатором в буфере холодного лизиса, состоящем из 50 mM Tris-HCl, pH8,0, 500 mM NaCl, 5 mM имидазола, 10% глицерина, 1 mM TCEP [трис-2-карбокситетил)фосфин], 0,25% CHAPS {3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-1-пропансульфонат} и коктейля ингибиторов протеаз (полный, без EDTA, Roche Applied Science). Клеточный дебрис удаляли из гомогената центрифугированием при 4°C. Белок HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) обогащали из лизата с использованием металло-аффинной смолы Talon (TaKaRa Bio USA, Mountain View, CA, USA) и элюировали из этой смолы в буфере, аналогичном буферу для лизиса, за исключением повышенной до 200 mM концентрации имидазола и отсутствия ингибиторов протеаз. Пул HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2), собранный из аффинной смолы Talon, пропускали через эксклюзионную колонку Superdex-200 (Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA) в буфере 25 mM Tris-Cl, pH 8,5, с 500 mM NaCl, 10% глицерина, 1

мМ ТСЕР и 0,25% CHAPS. Мономерный белок HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2), элюированный из эксклюзионной колонки, дополнительно фракционировали на анионо-обменной колонке Resource Q (Cytiva Life Sciences, Marlborough, MA, USA) с линейным солевым градиентом от 50 до 250 мМ NaCl в буфере, содержащем 25 мМ Tris-HCl, pH 8,5, 10% глицерина, 1 мМ ТСЕР и 0,25% CHAPS. Фракции HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) с наивысшей киназной активностью объединяли и назначали в качестве источника для анализов и исследований HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) *in vitro*.

Анализ фермента ErbB

Активность соединений определяли с использованием технологии анализа HTRF Kinase-ТК компании CisBio. Киназы инкубировали с 250 нМ ТК-субстрата-биотина (CisBio, часть кат. № 62TK0PEC) при 1 мМ АТФ (аденозинтрифосфат) вместе с тестируемыми соединениями в буфере, состоящем из 25 мМ HEPES, pH 7,4, 10 мМ MgCl₂, 0,01% Triton X-100 и 2% DMSO в объеме 8 мкл. Соединения подготавливали в виде трехкратных последовательных разведений в DMSO и добавляли к пробе для получения соответствующей конечной концентрации. После инкубирования в течение 30 минут при 22°C реакцию гасили добавлением 8 мкл гасящего раствора, содержащего 62,5 нМ Sa-XL665 и 0,25x ТК-Ab-Cryptate, в буфер для детекции HTRF (все от CisBio, часть кат. № 62TK0PEC). После инкубирования в течение 1 часа при 22°C степень полноты протекания реакции определяли с использованием мультимодального планшет-ридера PerkinElmer EnVision посредством детектирования HTRF при двух длинах волн, и процент от контроля (РОС) вычисляли с использованием логометрического коэффициента эмиссии. Сто РОС определяли с использованием только образцов DMSO (соединение не присутствовало), и 0 РОС определяли с использованием предварительно погашенных контрольных реакций. 4-Параметрическую логистическую кривую подгоняли к значениям РОС в зависимости от концентрации соединения, и значение IC₅₀ было точкой, в которой кривая наилучшего соответствия пересекала 50 РОС.

Партии и используемые концентрации фермента приведены в таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Анализ №	Форма фермента	Поставщик	Номер партии	Концентрация фермента в анализе (нМ)
Анализ 1	ErbB2 insYVMA (SEQ ID NO: 2)	Pfizer	190510B-P2	0,075
Анализ 2	ErbB2 WT	ProQinase	015	2,5

Анализ 3	EGFR	ProQinase	018	0,25
----------	------	-----------	-----	------

Клеточный анализ фосфорилирования

Ингибирование фосфорилирования конститутивного ErbB2 и EGF-стимулированного EGFR определяли нижеследующим клеточным механистическим анализом *in vitro* с использованием соединений, которые демонстрировали уровень активности в анализе фермента.

Клетки NIH 3T3 были сконструированы для экспрессии ErbB2 с вставкой экзона 20 YVMA (HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2); Анализ 4) или EGFR дикого типа (EGFR WT; Анализ 5) с конструктами, полученными из GenScript и выращенными в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по Дульбекко), дополненной 10% фетальной бычьей сывороткой и бластицидином 15 мкг/мл. Клетки помещали в 96-луночные планшеты в количестве 40000 или 45000 клеток/луночку для анализов HER2-YVMA (SEQ ID NO: 2) и EGFR WT соответственно и оставляли их прикрепляться в течение ночи при 37°C/5% CO₂. Последовательно разведенные соединения добавляли в планшеты в течение 1 часа при 37°C/5% CO₂. Клетки EGFR WT стимулировали 100 нг/мл rEGF в течение еще 10 минут при 37°C/5% CO₂. После инкубирования соединений среду удаляли из клеток, которые затем фиксировали в 3,7% формальдегиде в PBS (забуференный фосфатами физиологический раствор) при комнатной температуре в течение 20 минут. После промывки PBS клетки пермеабилizировали 100%-ным метанолом при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем клетки промывали PBS/0,05% Tween-20 и блокировали блокирующим буфером Odyssey (LI-COR Biosciences) не менее 1 часа при комнатной температуре. Антитела к фосфорилированному ErbB2 (Y1196, Cell Signaling #6942) или фосфорилированному EGFR (Y1068, Cell Signaling #3777) и GAPDH (глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа) (Millipore #MAB374) добавляли к клеткам в блокирующем буфере, содержащем 0,05% азиды, и инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывки PBS/0,05% Tween-20 клетки инкубировали с имеющими флуоресцентную метку вторичным антикроличьим антителом (LiCOR, IRDye 800CW #926-32211) и антимышиным антителом (Molecular Probes, Alexa Fluor 680 #A21058) в течение 1 часа при комнатной температуре в темноте. Затем клетки промывали и анализировали флуоресценцию при обеих длинах волн с использованием системы инфракрасной визуализации Odyssey (LI-COR Biosciences). Сигнал фосфорилированного ErbB2 и EGFR нормализовали к сигналу GAPDH для построения кривых и вычисления значений IC₅₀.

Культура клеток MDR1 LLC-PK1 (Анализ 6) и BCRP MDCKII (Анализ 7) и

экспериментальные условия

Клетки LLC-PK1 и MDR1-трансфицированные клетки LLC-PK1 культивировали и высевали в соответствии с рекомендациями производителя, за исключением того, что среда для пассажа содержала только 2% фетальной бычьей сыворотки, что увеличивало время пассажа до семи дней.

BCRP-трансфицированные клетки MDCKII культивировали и высевали в соответствии с рекомендациями производителя. Условия анализа включали в себя присутствие или отсутствие BCRP-специфического ингибитора, KO143, в концентрации 0,3 мкМ для определения вклада BCRP в величину эффлюкса тестируемого соединения.

Для оценки функциональности эффлюкса P-гр или BCRP в анализах использовали как положительный контроль, так и отрицательный контроль. Исходные растворы для анализа контролей и тестируемого образца подготавливали в DMSO в анализируемых конечных концентрациях 10 мкМ и 1 мкМ соответственно. Конечная концентрация органических веществ в образце составляла 1%. Все дозировочные растворы содержали 10 мкМ красителя Люцифер желтый для отслеживания целостности монослоя клеток LLC PK1 или MDCKII.

Для определения переноса в направлении от апикального к базолатеральному (от А к В) 75 мкл тестируемого образца в буфере переноса добавляли на апикальную сторону индивидуальных трансвеллов и 250 мкл базолатеральной среды без соединения или Люцифера желтого в каждую лунку. Для определения переноса от базолатерального к апикальному (от В к А) в каждую лунку добавляли 250 мкл тестируемого образца в буфере переноса, и в каждую лунку добавляли 75 мкл буфера переноса без соединения или Люцифера желтого. Все тесты проводили в трех повторах, и каждое соединение было протестировано как на транспорт от апикального к базолатеральному, так и на транспорт от базолатерального к апикальному. Планшеты инкубировали в течение 2 часов на орбитальном шейкере Lab-Line Instruments Titer Orbital Shaker (VWR, West Chester, PA) при 50 об/мин и 37°C с 5% CO₂. Из инкубатора извлекали все культуральные планшеты, удаляли по 50 мкл среды из апикальной и базолатеральной части каждой лунки и добавляли к 150 мкл 1 мкМ лабеталола в смеси 2:1 ацетонитрил (ACN):H₂O, об./об.

Планшеты считывали с использованием флуориметра Gemini компании Molecular Devices (Sunnyvale, CA) для оценки концентраций Люцифера желтого при длинах волн возбуждения/эмиссии 425/535 нм. Эти значения засчитывали, когда обнаруживали, что они ниже 2% для апикально-базолатерального и 5% для базолатерально-апикального потока через монослои MDR1-трансфицированных клеток LLC-PK1 или BCRP-трансфицированных клеток MDCKII. Планшеты запечатывали, и содержимое каждой

лунки анализировали методом ЖХ-МС/МС. Концентрацию соединения определяли из отношения площади пика соединения к внутреннему стандарту (лабеталолу) по сравнению с дозирочным раствором.

Система ЖХ-МС/МС включала в себя автосамплер HTS-PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC), HP1200 ЖХВД (Agilent, Palo Alto, CA) и систему захвата MDS Sciex 4000 Q Trap system (Applied Biosystems, Foster City, CA). Хроматографическое разделение аналита и внутреннего стандарта осуществляли при комнатной температуре с использованием колонки C18 (Kinetics®, 50 x 300 мм, размер частиц 2,6 мкм, Phenomenex, Torrance, CA) в сочетании с условиями градиента подвижных фаз А (вода, содержащая 1% изопропилового спирта и 0,1% муравьиной кислоты) и В (0,1% муравьиной кислоты в ACN). Общее время прогона, включая ре-уравновешивание, для однократного впрыскивания составляло 1.2 минут. Масс-спектрометрическое детектирование аналитов осуществляли с использованием режима распылительной ионизации с регистрацией положительных ионов. Ответные реакции аналитов измеряли путем мониторинга множественных реакций (MRM) переходов, уникальных для каждого соединения (протонированный ион-предшественник и отобранные ионы продукта для каждого тестируемого образца и от m/z 329 до m/z 162 для лабеталола, внутреннего стандарта).

Коэффициент проницаемости (P_{app}) вычисляют из следующего уравнения:

$$P_{app} = [((C_d * V * (1 \times 10^6)) / (t * 0,12 \text{ см}^2 * C_0))],$$

где C_d , V , t и C_0 представляют собой детектированную концентрацию (мкМ), объем на стороне дозирования (мл), время инкубирования (с) и начальную концентрацию дозирования (мкМ) соответственно. Вычисления P_{app} делали для каждого повтора и затем усредняли.

Коэффициент эффлюкса вычисляют из средних данных для P_{app} переноса от апикального к базолатеральному (А-В) и данных для P_{app} переноса от базолатерального к апикальному (В-А):

$$\text{Коэффициент эффлюкса} = P_{app}(B-A) / P_{app}(A-B)$$

Данные по биологической активности для репрезентативных соединений по изобретению приведены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
1	24	33,6	4427,3	12,5	1007,4	11,4	7,3
2	243	1293,1	10000	1136,6	5000		
3	67,8	259,7	10000	60,6	5000	2	1,5
4	226	876,1	10000	392,3	5000		
5	257	2335,2	10000	406,6	5000		
6	176,2	3297,7	10000	54,2	2918,3	1,3	2,5
7	760,5	2088,4	10000				
8	56,3	76,5	1348,5	47,3	799	3,1	
9	93	977,1	10000	66	840,2	1,7	2,4
10	931,8	2397,9	10000				
11	257	2335,2	10000	406,6	5000		
12	234,9	1031,5	10000	193,5	5000		
13	10,5	8,4	219,9	4	104,4	1,2	1,4
14	94	431,6	10000	48,4	5000	5,8	
15	34,6	45,5	1683,3	12,8	555	10,2	
16	1845,9	10000	10000				
17	28,9	48,3	2109,7	14	1216,2	2,7	
18	30,3	42,3	369,4	443,2			
19	21,2	17,8	205	87,8			
20	54	47,9	340,4	1738,8			
21	52,3	83,2	466	250,3			

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
22	43,1	167	10000	80,6			
23	41,5	72,7	708,9	63,9			
24	137	193,8	10000	70,6	5000		
25	15,2	50,1	558,2	12,1	323,9	2,2	6,8
26	120,9	121	10000	20,4	5000		8,3
27	179,6	486,5	10000	380,9	5000		
28	36	275,4	10000	26,4	5000	2	5,2
29	12,1	36,5	311,3	5,8	118,2		
30	5,8	6	199,8	2,3	87,6	1,5	5
31	26,6	14,3	6536,9	22,7	928,5	1,3	1,8
32	70,5	45,8	5534,2	130,6	5000	1,9	
33	20,2	15,8	1153,4	3,8	869,1		42,7
34	27,8	28,7	6865,6	9,5	5000		6,7
35	11,5	6,2	1397,1	10,4	2728,4		2,7
36	24,5	104,7	10000	18,9	1701,5	0,8	4,2
37	30,7	119,2	10000	20,3	5000	1,5	1,8
38	12,2	8,5	152,9	22,6	381,7		
39	5,4	5,5	49,3	5,3	46,8	2,3	2,6
40	16,2	11,3	300	7,8	111,1		
41	181,6	130	5073	31	5000		16,7
42	22,4	14,7	777,9	17	5000	2,5	2,9

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
43	187,7	120,1	10000	21,3	5000	3	4,1
44	190,9	81,5	10000	55,7	5000		
45	158,8	222	8300,2	17,1	2762,1	2,5	5,6
46	62,4	118,8	1267,2	18,2	2098,8	2,5	2,5
47	45,9	60,9	3718,6	13,7	2128,9		9,6
48	50,8	264	10000	16,6	5000		10,2
49	16	18,6	1174,3	10,5	2807	1,5	3
50	37,2	34,5	10000	16,7	3216,5	1,3	4,5
51	176,2	3297,7	10000	54,2	2918,3	1,3	2,5
52	127,1	395,4	10000	34,7	5000	34,5	
53	47,6	99,1	1448,4	41,1	1244,7		
54	68,5	423,4	1380,7	40	1468,3		
55	368,6	2043,4	10000	50,8	929,8		
56	80,2	233,4	1444,1	19,7	374,3	25,9	
57	28,9	48,3	2109,7	14	1216,2		
58	87,9	475,9	10000	76,1	2232,2	2,6	
59	4,5	25,4	533,9	19	5000		10,8
60	30,1	54,3	10000	49,4	1214,3		
61	16,1	16,3	283	34,4	976,2		
62	29	15,3	333,4	28,1	638,9		
63	15,1	31,4	507,6	19,5	426,2		3,8

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
64	57,2	37,4	10000	32,9	5000	2,4	4,2
65	9,6	17,4	170,4	4,2	145,8	1,4	4
66	21,7	6,8	84,5	6,1	152,9		
67	46	421,9	10000	35,8	5000		
68	33,9	664,1	10000	73,8	5000		
69	31,5	141	10000	19,9	5000	3	2,4
70	16,2	10	2954,9	21,6	5000		41,8
71	53,7	86,5	10000	80,5	5000		
72	5,6	8,7	880,1	4,7	511,2		15,4
73	27,1	36,4	5078,9	28,9	2419,5	1,1	4,3
74	6,9	9,2	1714,5	5,7	297,7		6,4
75	19,6	65,2	10000	13,7	5000		3,8
76	47,3	33,4	10000	17,1	5000		
77	19,3	9	2553,8	9,3	873,9		11,6
78	210,7	447,7	10000	145,2	5000		
79	108,6	103,8	10000	42,6	5000		
80	12,9	17	218,3	4,1	245,5		12,4
81	22,5	33,2	9431,2	9,5	5000		17,4
82	17,1	58,2	7324,1	12,6	4395,2	2	3,9
83	31,9	81,5	5582,3	9,6	5000		6,3
84	30,5	41	221,3	7,7	253,8	1,9	3,8

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
85	19,4	3,1	204,8	25	445,7		
86	7,3	2,3	30	5,7	45,4		
87	13,5	7,5	462,7	8,8	178,4		
88	21,3	81,3	2948	17,8	1854,7	1,6	5,2
89	34,8	76,5	3633,5	10,9	449,4	1,4	5,9
90	5,4	13,4	519,1	5,9	575,3	1,5	9,8
91	5,7	9,8	358	2,8	56,8		
92	28,8	126	2429,5	15,4	1881,5	2,1	5,5
93	8,4	12,6	137	3,7	53,5		
94	24,8	169,6	10000	30,6	5000		6,8
95	12,9	38	377,5	5	49,5		
96	14	16,7	835,1	6,8	538,5	1,8	6,1
97	3,1	3,2	343,7	3,2	413,2		47
98	74,3	51,1	3363,7	18,9	2682,5		11
99	31,2	19	5842	35,2	5000		
100	26,5	132,2	9571,9	66,1	5000		
101	25,5	39,2	1381,4	32	5000	1,9	2,5
102	39,8	460,6	10000	15,4	5000	2,8	5,7
103	8,7	2,9	10000	4,6	1320,9		10,9
104	51,6	88,3	10000	12,1	5000		24,7
105	8,7	11,9	680	5	1351,1		31,6

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
106	23,3	18,5	7791,1	6	5000		10,1
107	18,5	237,4	10000	17,8	5000	1,6	2,7
108	14,8	29,4	10000	7,4	5000		30,1
109	45,8	281,7	10000	13,4	5000	2	2
110	27,9	58	6164,1	5	2532,5		84,4
111	18,4	38	10000	13,1	5000		35,4
112	29	57,5	3333,3	19,8	5000	1,4	5,2
113	10,7	184,1	10000	30,2	5000		37,5
114	32,7	254,9	10000	29,9	5000		23,5
115	30,6	55,4	10000	82,8	5000		
116	33,7	52,3	2578,2	10,2	1582,6		22,4
117	11,7	36,2	10000	9,3	5000		29
118	20,7	54,1	6087,8	10,1	5000	2,2	4,1
119	31	60,4	10000	9,4	5000		6,8
120	29,2	42	7267,9	8,4	5000		15,8
121	34	30,8	5565,2	9,1	4582,3	1,9	4
122	5,5	9,3	3879	13	5000	2,7	6,4
123	14,7	60,4	10000	7,6	5000		7,3
124	25	29,9	3903,4	11,4	1940,5	1,6	5,2
125	22,4	48,2	7484,6	40	5000		
126	24,2	12,3	1264,3	12,2	1769,1	1,4	3,8

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
127	58,7	271,2	10000	32,7	5000	1,2	1,6
128	40,5	44,4	10000	27,7	2621,5	0,6	2,7
129	25,1	65,9	7931,7	16,6	5000	1,4	1,4
130	29,1	134,9	7336,7	19,9	5000	1,9	2
131	18,3	55,9	2162,6	9,6	4763,7		6,4
132	17,6	75,9	10000	18,8	5000		7,9
133	24,4	41,5	3171,9	34	3775,9	3,2	1,8
134	62,1	86,3	10000	221,7	5000		
135	32,1	121,4	10000	44,5	5000		
136	20,8	39,9	10000	28,6	5000	1,7	1,7
137	22,8	27,9	2633,4	16,8	4370,3		1,9
138	18,3	22,1	4166,9	25,1	5000	6,8	1,8
139	54,8	10000	10000	32,5	5000		
140	42,2	225,1	10000	31,1	5000	1,2	1,9
141	30,1	179,6	10000	17,6	5000		2,4
142	36,3	49,9	10000	79,5	5000		
143	22,2	32,7	1847,7	20,9	2944,1	1,7	3
144	29,9	25	649,8	11,7	1065,1	1,2	0,6
145	9,5	5,9	409,5	15,3	581,8	6,4	1,4
146	35,3	15,8	2583,2	36,7	5000		4,3
147	22,3	18,6	782	23	2593,6	2,9	2,3

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
148	0,9	0,6	16,1	4,4	69		
149	147,2	323,2	6695,1	192,2	5000		
150	43,4	16,6	1546,1	47	5000		
151	14,9	41,6	125,5	28,1	548,2		
152	36,8	37,3	1042,6	20,9	612,9		17,5
153	4,1	4	264,8	38,3	1794,5		
154	14,2	18	447,3	67,8	3070,9		
155	9749	9720,4	10000	3954,4	5000		
156	26,2	20,3	110,2	19,6	215,1		
157	32,2	209,4	2271,4	21,3	1735,6		6,8
158	9,7	39,1	320,6	16,5	366,1		
159	13,9	20,4	452,2	12	493,3		15
160	323,8	514,6	10000	165,4	5000		
161	21,4	19,9	569,8		368,3		
162	89,6	341,6	10000	25,7	5000	0,8	2,3
163	31,8	42,3	8789,1	18,8	1513,9	0,9	2,1
164	51,6	45,8	10000	14,7	664,9	1,1	2,5
165	21,7	177,3	10000	15,8	5000	0,9	1,6
166	56	64,2	10000	64,6	5000		
167	77,5	519,3	10000	25,1	5000	0,9	1,7
168	36,5	74,3	1794,8	16,5	355,8		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
169	50,8	111,4	1811,3	23,6	5000	1	2,1
170	33,1	261,3	10000	44,9	5000		
171	9,7	13,4	10000	26,3	5000	2,1	5,3
172	6,6	5,2	719,8	13,9	1958		4,7
173	42,5	104,7	10000	21	2307,4	0,7	3
174	22,3	23,8	736	7,9	270,2		
175	91,6	171,6	5348,7	22,2	2406,2	3,3	4,8
176	39,2	48,5	6691,6	24,4	3617,2	1	2,4
177	8,3	9,7	128,9	5,7	156,4	1,9	3,6
178	7,8	8	442,8	27,7	437,3		
179	36,8	74	7631,5	103,1	5000		
180	183,2	313,7	10000	73,4	5000		
181	7	11,7	552,7	35,3	879,1		
182	12,6	27,3	6139,8	76,1	2725,7		
183	7	6,2	73,3	4,4	79,3		
184	39,5	88,1	10000	242,9	5000		
185	77,4	128	10000	315	5000		
186	48,2	69,1		407,8	5000		
187	56,9	100,4	10000	272,7	5000		
188	1222,2	1449,6	10000	2015,2	5000		
189	14,6	11,1	1278,4	41,2	1791,1	1,1	1,1

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
190	26,2	41,1	3796,5	16	5000	3,9	
191	18,9	26,7	1815,1	15	2904,5	0,9	2,5
192	31,2	131,9	10000	22,1	5000		2,1
193	25,6	61,8	10000	16	5000	0,7	3,4
194	18,5	170,8	5800,5	33,9	2776	1,2	4,9
195	36,6	59,7	2546,6	17,9	1060		1,7
196	28,8	42,9	1159,5	33,8	2012,8		2,5
197	4,6	21,1	650,2	35,2	853	1,2	2,5
198	23,3	24,2	342,5	17	808,8	1,7	2,7
199	18,8	17,4	483,4	22,3	941,7	0,6	3,2
200	13,7	16,2	2784,3	83,5	5000		
201	57	68,1	9453,6	213,2	5000		
202	18,1	15,5	549,7	20,6	4218,7	1,2	2,8
203	10,2	13,3	401,3	16,7	1451,7	1,1	0,6
204	12,6	13,2	899,9	20,8	2935,5	1,5	2
205	27,2	58,7	2420,2	24	2564,7	1,2	4,5
206	81,1	151,2	4770,6	114,6	5000		
207	108,6	149,9	10000	685,3	5000		
208	102,7	171,9	10000	327,9	5000		
209	19,6	16,4	871,8	20,1	503,2		
210	16,2	10,7	1613,9	67,7	5000		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
211	54,7	65,4	5399,5	316,5	5000		
212	62,3	66,2	3379,1	386,2	5000		
213	9	7,3	263,7	23,9	5000	1,5	3,4
214	8,8	21,6	278,7	25	5000	1,4	3,8
215	12,2	29,5	3313,9	29,5	5000	1,4	5,5
216	38,3	43,3	5000,2	23,3	5000	1,3	2,4
217	19,7	18,8	1462,8	11,1	1851	0,8	1,9
218	23,9	24,4	1419,8	32,7	5000	1,4	2,6
219	41,6	111,2	3662,2	20,1	5000		9,3
220	39	17,9	411,9	18,5	5000	1,3	2,2
221	20,1	28,5	2692,2	78	5000	1,2	2,1
222	59,6	133,3	5828,6	308,9	5000	1,3	1,4
223	38,1	48,9	1959,2	145,2	5000	1,3	1,2
224	71,4	58	2286,9	91,3	5000		
225	42,1	26,5	421,9	8,4	768	1,2	2
226	63,7	310,3	10000	37,5	5000		
227	25,4	138,5	3790,6	26,8	5000	1,2	5,5
228	52	130,1	4554,1	33,6	5000	0,8	3,3
229	23,1	16,7	380,4	29,9	5000	0,7	3
230	18,8	13,6	311,7	21,4	996,3	0,8	2,7
231	11,9	10	70,5	8,7	147,6		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
232	19,2	10,5	203,4	31,9	5000	0,8	2,6
233	67	121,5	4877	83,8	5000		
234	40,1	37,3	959,6	33	875,1		
235	50,6	31	1024	92,1	5000		
236	65,7	1170,1	10000	24,6	5000		6,8
237	108,8	1332,1	10000	256,4	5000		
238	16,9	11,7	114,4	5,5	90,3		
239	15,3	36,7	954,7	24,3	2250,6	1,8	5,2
240	62,7	142,6	4895,4	92,4	2020,3		
241	57,5	354,2	10000	22,2	5000	1,5	
242	190,9	184	4428,6	95,6	3457,5		
243	136	338,1	1205,1	50,2	665,5		
244	43,7	46,4	177,7	16,7	317,5		
245	36,4	83,1	10000	177	5000	1,2	4,2
246	32,9	34,8	1801,4	16,2	1302	0,5	1,3
247	23,8	71,5	10000	8,9	5000	0,8	1,9
248	18,6	108,4	10000	14,4	5000		15,2
249	11,9	11,8	1333,1	8,7	2046,4	1,4	5,9
250	19,3	27,9	4121,2	9	3197	1,6	11,1
251	166,1	493,9	10000	27,3	5000	1,5	4,8
252	109,8	170,5	4583	21,1	5000	1	2,9

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
253	69,7	162	10000	31	5000		
254	57,2	92,6	5339,3	23,2	5000	1,3	2,4
255	74,7	795,3	10000	171,7	5000		
256	45,6	57,2	10000	66,9	5000		
257	36,1	54,2	10000	115	5000		
258	10000	10000	10000	99,9	5000		
259	37,9	20,4	10000	78,5	3430,1		
260	47,9	41,5	4505,8	113,6	5000		
261	19,6	13,4	10000	27,9	716,5	1,3	3,6
262	13,3	18,9	10000	32,4	5000	1,7	4,6
263	65,4	148	10000	204,3	5000		
264	41,7	87,8	6674	40,5	4551,4		
265	15,8	17,2	7761,2	33,9	4041,3	1,2	3,4
266	84,5	178,3	10000	91,2	5000		
267	27,5	45,8	8968,5	29,8	1069,8		1,7
268	40,7	155,8	4775,9	33,8	5000		11,8
269	64,8	93,6	8201	86,8	5000		
270	16,8	21	942,1	20,1	493,6	1,6	1,1
271	20,5	51,9	3449,1	31,6	5000		37
272	40,2	124,1	10000	76,9	5000		
273	25,2	76,3	5635,3	25,7	5000		15,3

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
274	45,2	34,7	2345,3	16,1	680,7	1,1	4,1
275	103,7	86,9	895,3	15,8	526,1	3,8	1,6
276	24,1	10	350,4	6,7	302		25,2
277	45,9	23,7	992,4	12,5	975		7,3
278	116,4	54,6	6633,1	18,1	1822,3		
279	334,8	144,9	10000	62,1	5000		
280	77,9	50,4	2087,4	21,1	1893,9		8,7
281	26,7	10,4	102	10,9	129,1		
282	10,3	12,9	2351,2	14,4	1233,7		7,6
283	15	28,2	4552,1	33,6	1380,6		
284	35,2	24,9	10000	67,9	5000		
285	73,1	65,8	10000	34,1	5000	1	1,6
286	23,1	14,8	10000	16,5	5000	1	2
287	19,2	12,4	1103,3	9,8	1959,7	1	1,7
288	13,1	11	1337,4	10,5	778,1		4,4
289	15,2	22,4	2868,2	53,7	5000		26
290	60,4	53,6	8705,4	38,5	5000	1,5	4,8
291	16,6	14,9	462,5	9,5	276,4	1,5	3,5
292	104,6	75,5	10000	71	5000		15,6
293	42,3	50,5	2326,1	21,2	5000		
294	50,6	1167,2	10000	22,2	5000		7,2

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
295	151,3	153,2	1033,3	79,3	5000		
296	45,9	58,5	880,5	36,1	1439,3		
297	25,1	11,4	167,8	12,8	238,8		
298	28,5	36,5	254,9	29,9	901,8		
299	3,7	1,2	29,4	4,1	66,2		
300	8,3	11,3	277	9,5	652,7		5,8
301	46,4	94,8	2248,1	51,1	2551		
302	7,9	8,2	712,4	17,4	1449,9	1,3	3,5
303	19,7	20	5071,8	18,3	2584,3	1,3	1,1
304	13	16,9	756,8	11,6	1667		13,8
305	90,9	126,8	7970,8	66,1	5000		
306	25,8	59,2	1934,3	20,2	3089,2		6,8
307	69,2	104,5	10000	36,6	5000		
308	20,6	15,5	432,3	8,4	110,3		
309	3325,2	10000	10000	16,1	5000		
310	5742	10000	10000	33,4	5000		
311	135,3	80,3	10000	16,2	562		
312	27,7	23,8	891,7	13,4	311,9		
313	91,3	79,7	10000	51,9	5000		
314	55	59,4	5548,1	123,9	5000		
315	136,7	118,7	10000	68,8	5000		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
316	16,7	23,1	1967	61,6	1453,5		
317	49,6	44	267,5	6,4	116,6		
318	16,7	47,3	1380,6	29,8	2054,6		12,8
319	11,3	8,1	192	5,7	264,1	4,8	3,6
320	29	45,6	436,1	9,4	78,3		
321	9,1	4,6	86,4	3,8	123,9		
322	9,8	8,1	488,6	15,3	431,2		11,3
323	15,6	36,4	10000	23,8	5000		6,7
324	21,9	50,8	419	10,2	275,9		
325	31,4	21,3	254,7	11,6	555,9		10,3
326	23,7	18,7	2858,2	19,7	961,3	1,5	2,1
327	12,7	12,8	1164	9,3	3502,7		5,4
328	26,2	50	691,7	15,7	1504,6		7,7
329	71,5	102,8	1087,2	73,7	1422,3		
330	106,3	238,7	10000	241,4	5000		
331	7,4	4,7	48,8	3,2	79		
332	18,2	10,9	196	5,9	341,1	1,2	3,2
333	74,9	154,8	5767	31	2126,1		6,8
334	28,9	55,6	430,1	21,8	1075,7	3,7	1,9
335	58	164,2	10000	15,4	5000		3
336	513,6	203,2	5704,4	50,5	4875,7		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
337	7,4	13	362,3	8,2	416,9	1,4	3,6
338	6,9	7	108,3	4,9	68,9		
339	16,7	14,1	10000	16,4	360,6		
340	20,5	19,5	881,4	19,6	2017		8,9
341	73,2	112,6	10000	528,6	5000		
342	99,4	132,4	10000	86,4	5000		
343	31,1	44,6	841	9,4	371,8		
344	13,3	7,7	88,4	3,4	46,8		
345	9,5	9,4	173,7	5,1	114,8		
346	21,1	14,3	1368,2	15,4	1444,5		14,2
347	25,6	38	772,1	8,2	380,3		
348	11	12,1	414,1	8,2	347,8		
349	22,9	29,3	2676,1	35,8	5000		
350	61,8	69,4	10000	96	5000		
351	75,9	66,4	2858,5	31	5000		6,4
352	31,8	25,4	2913,5	11,5	5000	1,9	5,1
353	35,9	474,3	10000	49,5	5000		17,2
354	13,6	31,6	10000	8,8	5000		13,4
355	45,6	158,5	10000	28,5	5000	1,5	7,2
356	38,6	234,4	10000	27,1	5000	0,9	4,8
357	22,8	121,6	5049,2	17,1	5000	1,6	6,2

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
358	12,4	10	237	2,9	83,2		8,5
359	29,3	47,2	3372,3	21	5000		14,4
360	11	8,8	121,5	4,1	178,5	1,4	1,3
361	30	33,6	907,9	8	760,3	2,9	2,3
362	13,8	9,7	1075,6	5,5	818,4		7,4
363	4,2	1,8	22,3	3,2	35,8		
364	63,7	126,9	10000	555,8	5000		
365	16,4	17,6	464,6	16,5	238,5		
366	6	7,3	68,3	5,3	35,6		
367	75,5	2327,5	10000	70,4	5000		
368	46,4	76,1	9630,3	34,7	5000	1,4	2,7
369	33,1	67,1	2475	22,4	1361,7	1,1	4,3
370	32,4	56	1988,9	47,3	3174,3		
371	35,9	55	3438,6	82,4	5000		
372	10,5	19	1131,4	52,7	4084,4		
373	40,3	55,5	1579,6	44	3356,3		
374	21,5	16,5	2661,9	20,5	5000		3,4
375	26,5	43,6	1034,7	19	2017		4
376	39,6	33,5	2112,3	36	4494,6		
377	16,1	13	187,2	16,3	425,7		
378	16,1	54	4561,1	66,3	5000		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
379	16,1	29,2	4213	36,5	5000	2,8	1,1
380	36	68,1	5679,6	124,7	5000		
381	19,7	28,9	1720,3	67,3	2639,5		
382	10,8	15	584,2	21	338,8		
383	7,8	12,5	979,1	17,5	487,9		9,5
384	64,5	100,8	2997,6	58,3	5000		
385	14,8	28,3	847,6	29,4	1952	1,3	5
386	103,4	219,9	10000	235,5	5000		
387	29,5	52,1	2199	60,8	4282,7		
388	18,6	40,7	1804,6	28,1	1697,2	3,2	1,8
389	14,8	20,4	276,6	31,1	685,5		
390	35,1	68,1	2212,5	30,2	1251,3	1,3	1,8
391	21	23,9	368,1	19,8	238,4		
392	22,5	9,8	1477,1	82	5000		
393	8,6	13,4	714,5	15,4	5000	1,8	2,2
394	14,1	11,4	251,9	10,7	5000	2,6	1,8
395	57,5	87,5	10000	138,9	5000		
396	33	59,3	4061,9	158,2	5000		
397	8,9	9,7	1122,2	49,2	5000		
398	23	15,4	736,4	74	5000		
399	1,7	1,9	177	19	461,4		

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
400	5,1	16	3244,7	45,6	5000		
401	5,5	9,2	2717,3	30	5000	1,5	5,5
402	17,7	38,9	4941,4	85,4	5000	1,4	3,1
403	25,5	61,3	1289,3	13,4	5000	2	4
404	20,9	7,2	104,2	11,5	5000	1,2	5,2
405	20,4	19,5	1635,4	17,2	4550,2		13,7
406	11,7	8,7	335,8	9,3	737,4	0,9	4,3
407	24,4	38	1508,5	20,4	5000		16
408	30,5	32	498,2	23,7	5000	1,1	2,2
409	48	43,1	1969,2	34,6	5000	1,3	4,9
410	128,7	120,1	3665,4	82,7	5000		
411	51	44,9	597,5	35,2	1442,2		
412	59,5	206	10000	29,2	5000	1,6	3
413	28	78,6	2223,1	24,6	5000	1	2
414	54,2	30,1	866,1	57,6	5000		
415	19,5	9,8	246,6	32	5000	1	1,8
416	40,1	79,5	2713,4	36,6	5000	0,9	2
417	50,8	214,7	10000	51,6	5000		
418	33,8	119,2	5596,3	33,6	5000	1,3	3,6
419	26,8	42,3	1043,9	21,5	5000	0,8	2,2
420	49,9	288,7	10000	33,8	5000		2,5

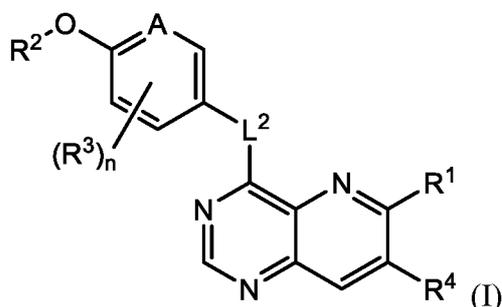
Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
421	45,9	217,3	10000	94,3	5000		
422	38,2	157,1	4006,6	51,7	5000		
423	27,9	125,3	2547,4	70,8	5000		
424	76,4	404,9	10000	44,8	5000		
425	152,7	211,6	10000	50,5	5000		
426	48,6	183,4	10000	33,2	5000	0,7	2
427	83,4	104,3	2993	56,4	5000		
428	61,9	62,4	1477,1	24,7	954,5		
429	32	28,4	520,2	13,8	447,2		
430	36,1	307,5	10000	38,2	5000	1,7	3,1
431	46,7	44,9	712,4	13,1	393,4		
432	25,9	37	210,1	15,2	281,4		
433	40,4	101,4	4830,2	9,4	2893,3	1,1	3,8
434	11,6	20,8	1233,4	9,8	3488,2		13,6
435	78,2	314,5	587,1	16	1139,7	1,5	2
436	65,8	36,3	1921,2	458,9	5000		
437	51,3	148,3	9730,9	18,6	4912,9		9,3
438	33,4	351,7	10000	9,8	5000	1	4,1
439	240,5	147,5	10000	933,1	5000		
440	61,5	189,4	10000	42,8	5000		
441	62	31,1	681,6	17,8	770		7,3

Пример №	Анализ 1 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 2 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 3 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 4 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 5 IC ₅₀ (нМ)	Анализ 6 Коэффициент проницаемости	Анализ 7 Коэффициент проницаемости
442	52,3	463,7	10000	29,7	5000	1	1,9
443	67,5	90,6	4153	25,5	2822,3		10
444	10,1	12	378,9	5,9	352,3		9
445	8,9	4,7	33,6	5,7	60,1		
446	75,7	2557,3	10000	28	5000		19,4
447	12,6	29,2	10000	17,5	5000		20,3
448	238,5	369,8	10000	87,6	3445		
449	32,1	91,9	7512,5	56,2	5000		
450	52	67,3	479,6	9,8	1160,8	2,5	3,2
451	81,5	106,5	6262,1	49,3	3337,1		
452	28,8	452,3	1055,2	12,8	5000		6,2
453	159,2	146,8	10000	56,3	5000		
454	33,9	35,6	1183,6	14,1	679,8	0,8	0,6
455	11,6	4,1	87,3	4,8	193		9,6
456	174	710,9	10000	252,7	5000		

Все публикации и патентные заявки, упомянутые в описании изобретения, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме. Специалистам в данной области будет очевидно, что некоторые изменения и модификации могут быть сделаны, не выходя за рамки замысла или объема прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбран из углерода и азота, где R^3 может быть связан с A, когда A представляет собой углерод;

R^1 выбран из группы, состоящей из $-L^1-R^5$, $-NR^6R^7$, *N*-метил-3-акриламида и проп-1-ен-2-ила;

R^2 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 -Сзалкила;

каждый R^3 независимо выбран из галогена, метила, дифторметила и трифторметила;

R^4 представляет собой водород, Cl или метокси;

L^1 выбран из группы, состоящей из связи, CHR^8 , O, NR^8 и S;

L^2 выбран из NH и O;

R^5 представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероцикл замещен R^6 , и где гетероцикл возможно может быть замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила;

R^6 выбран из группы, состоящей из циано, 1-проп-2-ен-1-она, группы 1-(2-фторпроп-2-ен-1-он), группы 1-(2-метилпроп-2-ен-1-он), группы *N*-(*N*-метилакриламид), 1-бут-2-ин-1-она, винилсульфонил и (бицикло[1.1.0]бутан-1-ил)метанона;

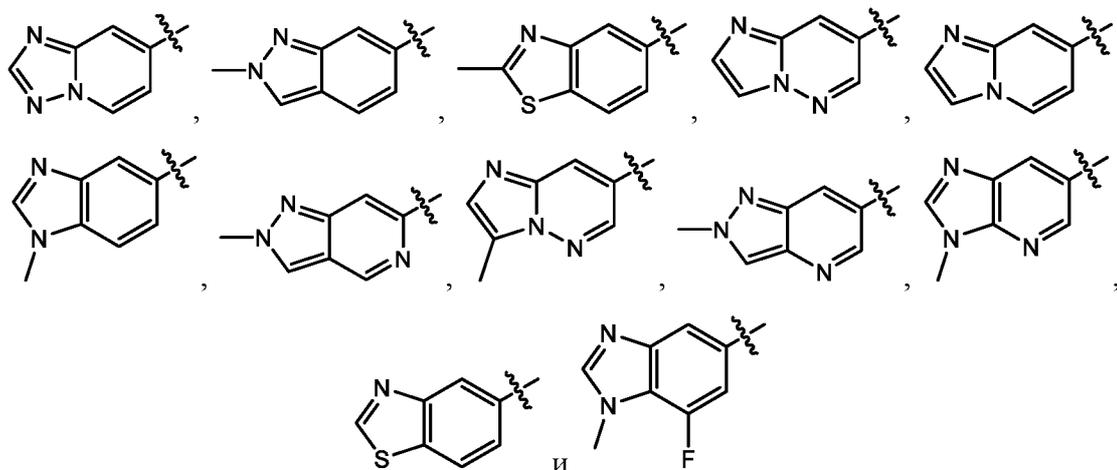
R^7 и R^8 независимо представляют собой водород или метил; и

n равно 0, 1 или 2.

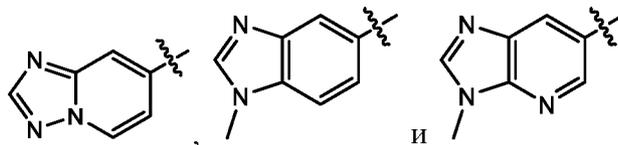
2. Соединение или соль по п. 1, где R^4 представляет собой водород.

3. Соединение или соль по п. 1 или п. 2, где каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора и метила, и n равно 1 или 2.

4. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, где R^2 выбран из группы, состоящей из:



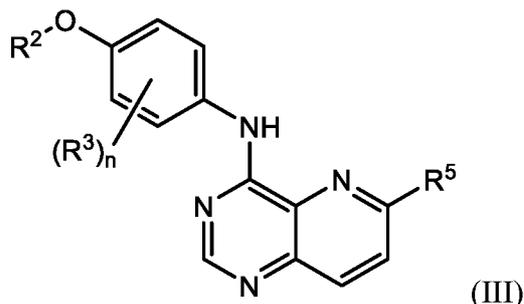
5. Соединение или соль по любому из пп. 1-4, где R^2 выбран из группы, состоящей из:



6. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, где R^1 выбран из группы, состоящей из 1-акрилоилпиперидин-4-олата, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ила, 1-акрилоилгексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, 1-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)гексагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-5(1*H*)-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)тио, 2-акрилоил-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-акрилоилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, (1-акрилоилпиперидин-4-ил)(метил)амино, 1-акрилоилпиперидин-3-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилпиперидин-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-5-ила, 1-акрилоилпиперидин-4-ила, 3-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)тио, 4-акрилоил-5,5-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 4-акрилоил-3,3-диметил-1,4-дiazепан-1-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-1,4-дiazепан-1-ила, 6-акрилоил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 4-акрилоил-3,5-диметилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептан-3-ила, 1-акрилоилпирролидин-3-ила, 1-акрилоилазепан-4-ила, 1-акрилоил-2-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоил-5-метилпирролидин-3-ила, 1-акрилоил-3-метилпиперидин-4-ила, 1-акрилоилазепан-3-ила, 1-акрилоил-2,2-диметилпиперидин-4-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-7-ила, 8-акрилоил-8-азабцикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-акрилоилоктагидроциклопента[*b*]пиррол-4-ила, 2-

акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-5-ила, 1-акрилоил-6,6-диметилазепан-4-ила, *N*-акриламида, *N*-бут-2-инамида, *N*-этенсульфонамида, *N*-метил-*N*-этенсульфонамида, *N*-метил-3-акриламида, *N*-метил-*N*-акриламида, проп-2-ен-1-она, 9-акрилоил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ила, 4-акрилоил-3-циклопропилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-этилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-2,6-диметилпиперидин-4-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-6-метилпиперидин-3-ила, 5-акрилоил-2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ила, 2-(бут-2-иноил)-2,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-метилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, 4-(бут-2-иноил)-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 4-(бут-2-иноил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)пиперазин-1-ила, 4-(бицикло[1.1.0]бутан-1-карбонил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-(2-фторакрилоил)-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 1-(бут-2-иноил)-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 4-акрилоил-4-азаспиро[2.5]октан-6-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-6-ила, 8-(2-фторакрилоил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 1-(бут-2-иноил)азепан-4-ила, 7-акрилоил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ила, 3-акрилоил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 8-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 8-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 3-акрилоил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-циано-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 3-(бут-2-иноил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ила, 4-акрилоил-3-изопропилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-6-ила, 1-акрилоилазетидин-3-ила, 4-акрилоил-4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ила, 6-акрилоил-1,6-диазаспиро[3.3]гептан-1-ила, 4-акрилоил-3-(*mpet*-бутил)пиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5,5-диметилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-(дифторметил)пиперазин-1-ила, (1-акрилоилазетидин-3-ил)метила, 1-(1-акрилоилазетидин-3-ил)этила, 1-акрилоил-5-циклопропилпирролидин-3-ила, 4-акрилоил-3-циклобутилпиперазин-1-ила, 1-акрилоил-5-(метоксиметил)пирролидин-3-ила, 2-акрилоил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ила, 5-акрилоил-5,8-диазаспиро[3.5]нонан-8-ила, 5-(бут-2-иноил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ила, 4-акрилоил-3-этинилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-3,6-диазабицикло[3.2.2]нонан-3-ила, 4-метакрилоил-3,3-диметилпиперазин-1-ила, 4-акрилоил-3-(метоксиметил)пиперазин-1-ила, *N*-(1-пирролидин-3-ил)-*N*-метилакриламида, 4-метакрилоилпиперазин-1-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила, 6-акрилоил-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ила, 2-акрилоил-2-азабицикло[2.2.2]октан-6-ила, 2-акрилоилоктагидроциклопента[с]пиррол-4-ила, 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-6-ила и 8-акрилоил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ила.

7. Соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой 9-10-членный бициклический гетероарил, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O и S, где бициклический гетероарил возможно может быть замещен одной или двумя группами, выбранными из галогена и C_1 - C_3 алкила;

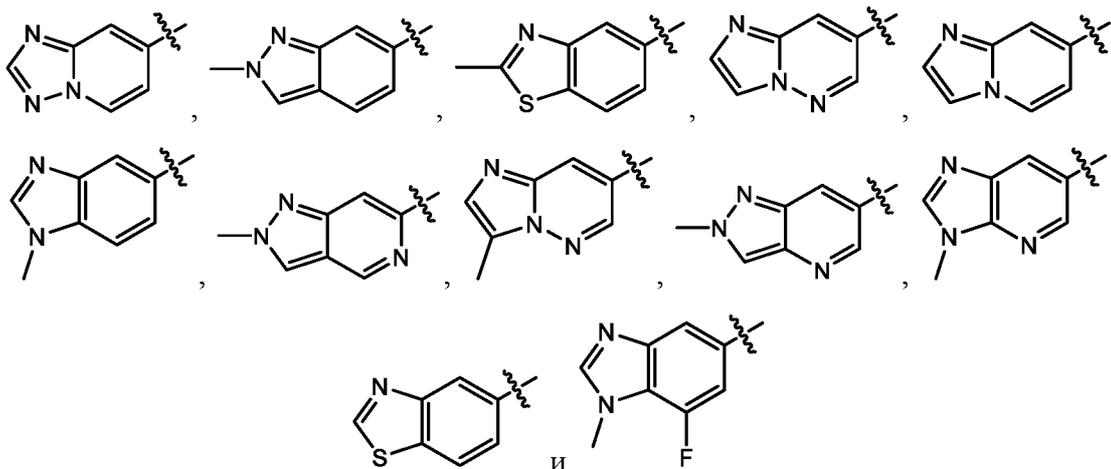
каждый R^3 независимо выбран из галогена и метила;

R^5 представляет собой 4-9-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S, где гетероцикл замещен R^6 , и где гетероцикл возможно может быть замещен 1 или 2 группами, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, *трет*-бутила, дифторметила, трифторметила, метоксиметила, этинила, циклопропила и циклобутила;

R^6 выбран из группы, состоящей из 1-проп-2-ен-1-она, группы 1-(2-фторпроп-2-ен-1-он), 1-(2-метилпроп-2-ен-1-он) и 1-бут-2-ин-1-она;

n равно 1 или 2.

8. Соединение по п. 7, где R^2 выбран из группы, состоящей из:

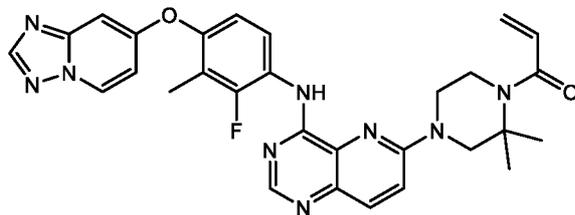


9. Соединение по п. 8, где R^5 представляет собой 6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома азота, где гетероцикл присоединен через кольцевой атом азота, где гетероцикл замещен R^6 , и где гетероцикл возможно может быть замещен 1 или 2 метильными группами.

10. Соединение по п. 8 или п. 9, где R⁶ представляет собой 1-проп-2-ен-1-он.

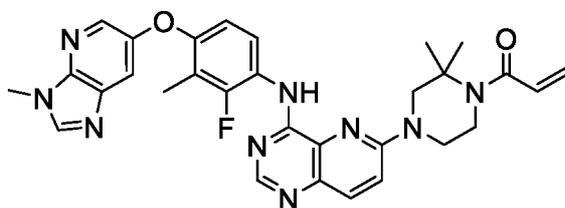
11. Соединение по п. 1, выбранное из соединений Примеров 1-460, или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение:



или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение:



или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

15. Применение соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

16. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении рака.

17. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

18. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ по п. 18, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного противоракового терапевтического агента.

20. Способ по п. 19, где дополнительный противораковый терапевтический агент выбран из группы, состоящей из трастузумаба, пертузумаба, маргетуксимаба, t-dm1 (трастузумаб эмтанзин), сацитумаба говитекана-хзи, нератиниба, лапатиниба, тукатиниба, палбоциклиба, рибоциклиба, абемациклиба, эверолимуса, алпелисиба, олапариба, талазопариба, циклофосфида, метотрексата, 5-фторурацила, винорелбина,

доксорубицина, паклитаксела, доцетаксела, блеомицина, винбластин, дакарбазин, мустина, винкристин, прокарбазин, преднизолон, этопозида, цисплатин, карбоплатин, эпирубицин, капецитабин, фолиевой кислоты и оксалиплатин, цемиплимаба, ниволумаба, пемпролизумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба, аминоглутетимида, тестолактона, анастрозола, летрозолола, экземестана, ворозолола, форметсана, фадрозолола, АТД (1,4,6-андростатриен-3,17-дион), 6-ОХО (4-андростен-3,6,17-трион), фулвестранта, сунитиниба, сорафениба, бевацизумаба и их фармацевтически приемлемых солей и их комбинаций.