



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **127426** (13) **C2**
(51) МПК (2023.01)**C07D 471/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)
A61P 35/00НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНА ОРГАНІЗАЦІЯ
"УКРАЇНСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ
ОФІС ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ ТА ІННОВАЦІЙ"

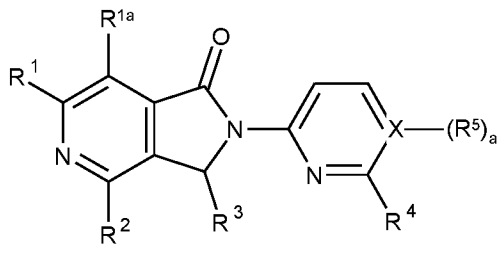
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2021 02538	(72) Винахідник(и):	Галлего Ребека Енн (US), Наір Саджів Крішнан (US), Канія Роберт Стівен (US), Ахмад Омар Халед (US), Джонсон Тед Віліам (US), Таттл Джемисон Брайс (US), Джалаї Мегран (US), МакТігуе Мішель Енн (US), Жоу Дагуй (US), Дель Бел Метью Л. (US), Жоу Ру (US), Ге Мінджінг (US), Шмітт Анне-Маріє Дехерт (US)
(22) Дата подання заявки:	12.11.2019	(73) Володілець (володільці):	ПФАЙЗЕР ІНК., 66 Hudson Boulevard East, New York, NY 10001-2192, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	17.08.2023	(74) Представник:	Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	62/767,602, 62/909,970	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO2018167147, A1, 20.09.2018
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	15.11.2018, 03.10.2019		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	22.09.2021, Бюл.№ 38		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	16.08.2023, Бюл.№ 33		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2019/059702, 12.11.2019		

(54) ПОХІДНІ 2,3-ДИГІДРО-1Н-ПІРОЛО[3,4-С]ПІРИДИН-1-ОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ НРК1 ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується сполуки загальної Формули (I)

та її фармацевтично прийнятної солі, в якій R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴ та (R⁵)_a є такими, як визначається

UA 127426 C2

в даному документі, фармацевтичної композиції, яка містить такі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі, та способів застосування таких сполук, фармацевтично прийнятних солей та композицій для лікування аномального клітинного росту, включаючи рак.

Галузь винаходу

Представлений винахід стосується сполук формул I, II, або III, та їх фармацевтично прийнятних солей, фармацевтичних композицій, які містять такі сполуки та солі, та їх застосування. Сполуки, солі та композиції за представленим винаходом є прийнятними для

5

лікування або нормалізування аномальних клітинних проліферативних розладів, таких як рак.

Передумови створення винаходу

Гематопоетична кіназа-попередник 1 (HPK1), також відома як активована мітогеном протеїнкіназа 1 (MAP4K1), являє собою член ссавцевої Ste20-подібної родини серин/треонінкіназ, який функціонує через сигнальні шляхи JNK та ERK. HPK1 в основному експресується в гематопоетичних органах та клітинах (наприклад, Т-клітинах, В-клітинах та дендритних клітинах), що свідчить про потенційну участь HPK1 в регуляції передачі сигналів в гематопоетичних клітинних лініях, включаючи лімфоцити. (Shui, et al, "Hematopoietic progenitor kinase 1 negatively regulates T cell receptor signaling та T cell-mediated immune responses", Nature Immunology 8, 84-91 (2006)). Наприклад, після активації Т-клітинного рецептора (TCR), HPK1-кіназа застосовується до плазматичної мембрани, що в результаті призводить до повної активації кінази. Дана повна активація кінази призводить до фосфорилювання HPK1 протеїна-адаптера SLP76, що в кінцевому підсумку призводить до дестабілізації сигнального комплексу TCR, який перешкоджає в подальшому сигналізаційним подіям мітоген-активованої протеїн (MAP) кінази, необхідній для активації та проліферації Т-клітин. (Hernandez, et al., "The kinase activity of hematopoietic progenitor kinase 1 is essential for the regulation of T cell function", Open Cell Reports 25, 80-94, October 2, 2018). Також було показано, що кіназа HPK1 негативно регулює сигналізацію Т-клітин рецептором PGE₂ в залежності від способу РКА. Крім того, повідомляється, що кіназа HPK1 відіграє роль в: i) індукованій активацією загибелі клітин (AICD) та активації JNK; ii) регулювання активації інтегрину, пов'язаної з лейкоцитарною функцією антигена-1 (LFA-1) на Т-клітинах шляхом прямої конкуренції з адаптаційним протеїном, що сприяє адгезії та дегрануляції (ADAP) для зв'язування з SLP76 SH2-доменом; та iii) регулювання активації з використанням сигналізації ядерного фактора κB (NF-κB) шляхом взаємодії з IKK-α та -β. Дослідження також показали, що HPK1 негативно регулює сигналізацію шляху MAP-кінази та транскрипцію Ar-1 в Т-клітинах. (Hernandez, et al. 2018).

20

Дослідження, проведені на сьогоднішній день на кіназах HPK1, свідчать про те, що HPK1 відіграє роль у посиленні відповідей Т-клітин та підвищенні протипухлинного імунітету.

Суть винаходу

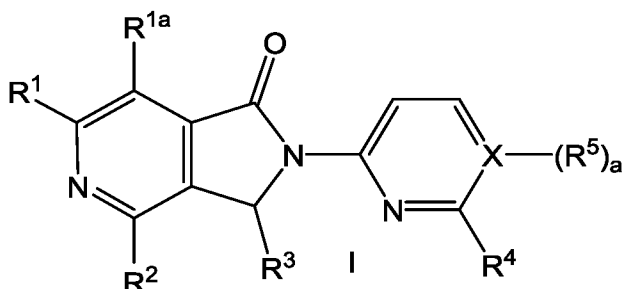
Представлений винахід передбачає, частково, сполуки формул I, II, та III, та їх фармацевтично прийнятних солей. Такі сполуки можуть інгібувати активність HPK1-кінази, тим самим, здійснюючи біологічні функції. Також передбаченими є фармацевтичні композиції та лікарські засоби, які містять сполуки або солі за винаходом, самостійно або в комбінації з додатковими протираковими терапевтичними агентами або паліативними агентами.

35

Представлений винахід також передбачає, частково, способи отримання сполук, фармацевтично прийнятних солей та композицій за винаходом, та способи застосування зазначеного вище.

40

В одному варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I:



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷), та (C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл, та (C₃-C₆)циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

45

R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁶ та R⁷ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є

50

необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

R^{1a} вибирають з групи, яка складається з водню та галогену;

R² являє собою:

i) -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в якій m являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 або 3, та R⁸ та R⁹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁸ та R⁹ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси;

ii) (C₁-C₆)алкіл, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷), ціано, та гідрокси, при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу; або

iii) (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, при цьому зазначений гетероциклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси;

R³ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси;

X являє собою вуглець або азот;

R⁴ являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл або (від 5- до 10-членний)гетероарил, при цьому зазначений (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл та (від 5- до 10-членний)гетероарил є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси, та в якій n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 або 2; та при цьому R¹⁰ та R¹¹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси;

R⁵ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси; та

a являє собою ціле число, вибране з 0 або 1, за умови, що, коли X являє собою азот, a являє собою 0.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за будь-якою однією з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів.

Винахід також передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі. Сполуки за винаходом можуть вводитись як самостійні агенти, або можуть вводитись в комбінації з іншими протиракowymi терапевтичними агентами, зокрема стандартними лікувальними агентами, які відповідають конкретному виду раку.

В наступному варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта, який потребує цього, що включає введення суб'єкту

певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з певною кількістю додаткового протиракового терапевтичного агента, які разом в сумі є ефективними в лікуванні зазначеного аномального росту клітин.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, для застосування як лікарського засобу, зокрема лікарського засобу для лікування раку.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, для застосування в лікуванні аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта.

В наступному варіанті здійснення, винахід передбачає застосування сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, лікування аномального клітинного росту, зокрема раку, у суб'єкта.

В іншому варіанті здійснення, винахід стосується фармацевтичної композиції для застосування в лікуванні аномального клітинного росту у суб'єкта, який потребує цього, при цьому композиція містить сполуку за винаходом, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

В ще іншому варіанті здійснення, винахід передбачає застосування сполуки за будь-якою однією з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятної солі, для отримання лікарського засобу для лікування аномального клітинного росту у суб'єкта.

В частих варіантах здійснення вище зазначених сполук, способів та застосувань, аномальний клітинний ріст являє собою рак.

В деяких варіантах здійснення, способи та застосування в результаті призводять до одного або декількох з наступних ефектів: (1) інгібування проліферації ракових клітин; (2) інгібування інвазивності ракових клітин; (3) індукування апоптозу ракових клітин; (4) інгібування метастазування ракових клітин; (5) інгібування ангіогенезу; (6) посилення Т-клітинних відповідей; або (7) підвищення протипухлинної активності.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування НРК1-залежних розладів та посилення імунної відповіді у суб'єкта, який включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості, яка є ефективною для лікування зазначеного розладу, зокрема раку. В деяких варіантах здійснення, розлад являє собою рак, який характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В деяких варіантах здійснення, способи та застосування, описані в даному документі, додатково включають введення суб'єкту кількості додаткового протиракового терапевтичного агента або паліативного агента, які разом в сумі є ефективними в лікуванні зазначеного аномального росту клітин. Кожен з варіантів здійснення сполук за представленим винаходом, описаний нижче, може комбінуватися одним або декількома іншими варіантами здійснення сполук за представленим винаходом, описаних в даному документі, що не суперечить варіанту(ам) здійснення, з яким комбінуються.

Слід розуміти, що як попередній загальний опис, так і наступний детальний опис є тільки ілюстративними та пояснювальними, та не обмежують винахід, який заявляється.

Крім того, кожен із варіантів здійснення, які описують винахід нижче, передбачає у своєму обсязі фармацевтично прийнятні солі сполук за винаходом. Відповідно, фраза "або її фармацевтично прийнятна сіль", як мається на увазі в описі, охоплює всі сполуки, описані в даному документі.

Детальний опис

Визначення та пояснення

Представлений винахід можна зрозуміти більш легко з посиланням на наступний докладний опис переважних варіантів здійснення винаходу та прикладів, включених в даний документ. Слід розуміти, що термінологія, яка використовується в даному документі, призначена тільки для опису конкретних варіантів здійснення та не призначена для обмеження. Крім того, слід розуміти, що, якщо спеціально не визначено в даному документі, термінології, що використовується в даному документі, повинно надаватися її загальноприйняте значення, як відомо у відповідній галузі техніки.

Як використовується в даному документі, терміни в однині включають посилання на множину якщо не зазначається інше. Наприклад, замісник включає один або декілька замісників.

Термін "приблизно" відноситься до відносного терміну, який позначає наближення плюс-мінус 10 % від номінальної величини, який він відноситься, в одному варіанті здійснення, до плюс-мінус 5 %, в іншому варіанті здійснення, до плюс-мінус 2 %. Для галузі представленого розкриття даний рівень наближення є відповідним, якщо значення не є вказаним спеціально,

щоб вимагати більш жорсткого діапазону.

Як використовується в даному документі, термін "n-членний", коли n представляє собою ціле число, як правило, описує кількість утворюючих кільце атомів в фрагменті, де кількість утворюючих кільце атомів становить n. Наприклад, піридин є прикладом 6-членного гетероарильного кільця, та тіазол є прикладом 5-членної гетероарильного кільця.

В різних місцях в представленому описі, замісники в сполуках за винаходом розкриваються групами або діапазонами. Спеціально передбачається, що винахід включає кожну окрему підкомбінацію членів таких груп та діапазонів. Наприклад, термін "C₁₋₆ алкіл" є спеціально призначеним включати C₁ алкіл (метил), C₂ алкіл (етил), C₃ алкіл, C₄ алкіл, C₅ алкіл та C₆ алкіл. В іншому прикладі, термін "5-, 6-членна гетероарильна група" є спеціально призначений включати будь-яку 5-, 6-членну гетероарильну групу.

Як використовується в даному документі, "антагоніст HPK1" або "інгібітор HPK1" являє собою молекулу, яка зменшує, інгібує або іншим чином зменшує одну або декілька з біологічних активностей HPK1 (наприклад, активність серин/треонінкінази, набір до комплексу TCR після активація TCR, взаємодія з партнером, який зв'язує протеїн, таким як SLP76). Антагонізм із використанням антагоніста HPK1 не обов'язково вказує на повне знищення активності HPK1. Натомість активність може зменшитися на статистично значущу величину. Наприклад, сполука за представленим винаходом може знижувати активність HPK1 активність щонайменше на від приблизно 2,5 % до приблизно 100 %, від приблизно 10 % до приблизно 90 %, від приблизно 20 % до приблизно 70 %, від приблизно 30 % до приблизно 60 %, від приблизно 40 % до приблизно 50 % в порівнянні з відповідним контролем. В деяких варіантах здійснення, антагоніст HPK1 знижує, інгібує або іншим чином зменшує активність серин/треонінкінази HPK1. В деяких з даних варіантів здійснення, антагоніст HPK1 знижує, інгібує або іншим чином зменшує опосередковане HPK1 фосфорилування SLP76 та/або Gads. Розкриті в даний час сполуки безпосередньо зв'язуються з HPK1 та інгібують його кіназну активність.

Винахід, описаний в даному документі, відповідно може бути застосований на практиці за відсутності будь-якого елемента(ів), спеціально не описаного(их) в даному документі. Таким чином, наприклад, в кожному прикладі в даному документі будь-який з термінів "який містить", "який складається по суті з" та "який складається з" може бути замінений будь-яким з двох інших термінів.

Термін "(C₁-C₆)алкіл", як використовується в даному документі, стосується насиченої алкільної групи з розгалуженим або лінійним ланцюгом, яка містить від 1 до 6 атомів вуглецю, такої як, але не обмежуючись цим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил та н-гексил. (C₁-C₆)алкіл може бути необов'язково заміщеним, в якому один або більше атомів водню є заміщеними замісником, вибраним з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси та -N(R⁶)(R⁷), в якому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу. Наприклад, C₁-C₆алкільний фрагмент може бути заміщеним одним або декількома атомами галогену, утворюючи "галоген(C₁-C₆)алкіл". Ілюстративні приклади галоген(C₁-C₆)алкілу включають, але не обмежуються цим, фторметил, 2-фторетил, дифторметил, трифторметил та пентафторетил. Інші ілюстративні приклади заміщеного (C₁-C₆)алкілу включають, але не обмежуються цим, ціанобутил та етоксіетил.

Термін "галоген(C₁-C₆)алкіл", як використовується в даному документі, стосується (C₁-C₆)алкільної групи, як визначається вище, при цьому алкільна група є заміщеною одним або декількома атомами галогену. Наприклад, галоген(C₁-C₆)алкіл може бути вибраним з фторметилу, фторетилу, дифторметилу, дифторетилу, трифторметилу, трифторетилу.

Термін "(C₂-C₆)алкеніл" стосується стосується аліфатичного вуглеводня, який має від 2 до 6 атомів вуглецю, та який має, щонайменше, один вуглець-вуглець подвійний зв'язок, включаючи групи з лінійним ланцюгом або розгалуженим ланцюгом, які мають, щонайменше, один вуглець-вуглець подвійний зв'язок. Ілюстративні приклади включають, але не обмежуються цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл тощо. Коли сполуки за винаходом містять (C₂-C₆)алкенільну групу, сполука може існувати як чиста E (entgegen) форма, чиста Z (zusammen) форма, або будь-яка їх суміш. (C₂-C₆)алкеніл може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або більше атомів водню є заміщеними замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси та -N(R⁶)(R⁷), при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу.

Термін "(C₂-C₆)алкініл" стосується аліфатичного вуглеводня, який має від двох до шести атомів вуглецю, та який має, щонайменше, один вуглець-вуглець потрійний зв'язок, включаючи групи з лінійним ланцюгом або розгалуженим ланцюгом, які мають, щонайменше, один вуглець-вуглець потрійний зв'язок. Ілюстративні приклади включають, але не обмежуються цим, етеніл,

пропініл, бутиніл, пентиніл та гексиніл. (C₂-C₆)алкініл може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або більше атомів водню є заміщеними замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси та -N(R⁶)(R⁷), при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу.

5 Термін "(C₁-C₆)алкокси", як використовується в даному документі, стосується (C₁-C₆)алкільної групи, як визначено вище, приєднаної до родового молекулярного фрагмента через атом кисню. Ілюстративні приклади (C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим, метокси, етокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси. (C₁-C₆)алкокси може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або більше атомів водню є заміщеним замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси та -N(R⁶)(R⁷), при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу. Наприклад, (C₁-C₆)алкокси може бути заміщеним одним або декількома атомами галогену, утворюючи "галоген(C₁-C₆)алкокси". Ілюстративні приклади галоген(C₁-C₆)алкокси включають, але не обмежуються цим, фторметокси, дифторметокси, 2-фторетокси, трифторметокси та пентафторетокси.

Термін "галоген(C₁-C₆)алкокси" як використовується в даному документі, стосується (C₁-C₆)алкокси групи, як визначається вище, при цьому алкокси група є заміщеною одним або декількома атомами галогену. Наприклад, галоген(C₁-C₆)алкокси може бути вибраним з фторметокси, фторетокси, дифторметокси, дифторетокси, трифторметокси, трифторетокси.

20 Термін "(C₁-C₆)алкілтіо", як використовується в даному документі, стосується (C₁-C₆)алкільної групи, як визначається вище, приєднаної до родового молекулярного фрагмента через атом сірки. Ілюстративні приклади (C₁-C₆)алкілтіо включають, але не обмежуються цим, метилтіо, етилтіо, пропілтіо та подібні. (C₁-C₆)алкілтіо може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або більше атомів водню є заміщеними замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси, та -N(R⁶)(R⁷), при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу.

Як використовується в даному документі, термін "(C₃-C₆)циклоалкіл" стосується карбоциклічного замісника, отриманого шляхом видалення водню з насиченої карбоциклічної молекули, яка має від 3 до 6 атомів вуглецю. "Циклоалкіл" може представляти собою моноциклічне кільце, приклади якого включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. (C₃-C₆)циклоалкіл може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або декілька атомів водню є заміщеними замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, -SF₅, нітро, -(C₁-C₆)алкокси та -N(R⁶)(R⁷), при цьому R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з водню та (C₁-C₆)алкілу.

35 "Гетероциклоалкіл", як використовується в даному документі, стосується циклоалкілу, як визначається вище, в якому, щонайменше, один з кільцевих атомів вуглецю є заміщеним гетероатомом, вибраним з азоту, кисню або сірки. Термін "(від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкільний замісник, який містить всього від 4 до 6 кільцевих атомів, щонайменше, один з яких представляє собою гетероатом. Термін "(від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкільний замісник, який містить всього від 4 до 8 кільцевих атомів, щонайменше, один з яких представляє собою гетероатом. Термін "(6-членний)гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкільний замісник, який містить всього 6 кільцевих атомів, щонайменше один з яких представляє собою гетероатом. "(5-членний)гетероциклоалкіл" означає гетероциклоалкільний замісник, який містить всього 5 кільцевих атомів, щонайменше, один з яких представляє собою гетероатом. Гетероциклоалкільний замісник може бути приєднаним через атом азоту, який має відповідну валентність, або через будь-який кільцевий атом вуглецю. Гетероциклоалкільний фрагмент може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками на атомі азоту, який має відповідну валентність, або на будь-якому доступному атомі вуглецю.

50 Приклади гетероциклоалкільних кілець включають, але не обмежуються цим, азетидиніл, дигідрофураніл, дигідротіофеніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротриазиніл, тетрагідропіразоліл, тетрагідрооксазиніл, тетрагідропіримідиніл, імідазолідиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, піразолідиніл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіазиніл, тетрагідротіадіазиніл, тетрагідрооксазоліл, морфолініл, оксетаніл, тетрагідродіазиніл, оксазиніл, оксатіазиніл. Додаткові приклади гетероциклоалкільних кілець включають тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тіазинан-3-іл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-4-іл, 2-оксопіперидиніл

(наприклад, 2-оксо-піперидин-1-іл), азабіцикло[2.2.1]гептил та подібні. Один конкретний приклад гетероциклоалкілу являє собою 2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл. Гетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або декілька атомів водню є заміщеними замісником, вибраним з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, $-\text{SF}_5$, нітро, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкокси}$ та $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, при цьому R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з водню та $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$.

" $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{арил}$ " стосується моноциклічної або анельовано-кільцевої поліциклічної ароматичної зі всіма атомами вуглецю групи, яка має кон'юговану пі-електронну систему, яка містить від 6 до 10 атомів вуглецю, такої як феніл або нафтил.

Як використовується в даному документі, термін "гетероарил" стосується ароматичної карбоциклічної системи, яка містить один, два, три або чотири гетеро атоми, вибрані незалежно з кисню, азоту та сірки, та яка має одне, два або три кільця, при цьому такі кільця можуть бути анельованими, при цьому анельований є таким як визначається вище. "(Від 5- до 10-членне) гетероарильне" кільце стосується гетероарильного кільця, яке має від 5 до 10 кільцевих атомів, при цьому щонайменше один з кільцевих атомів являє собою азот, де залишкові кільцеві атоми є незалежно вибраними з групи, яка складається з вуглецю, кисню, сірки та азоту. "(Від 5- до 6-членний) гетероарильне" кільце стосується гетероарильного кільця, яке має від 5 до 6 кільцевих атомів, при цьому щонайменше один з кільцевих атомів являє собою азот, де залишкові кільцеві атоми є незалежно вибраними з групи, яка складається з вуглецю, кисню, сірки та азоту. Приклади гетероарилів включають, але не обмежуються цим, імідазоліл, піразоліл, піримідиніл, піридазиніл, тіазоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазол або 1,2,4-триазол), піразиніл, оксазоліл, тіадіазоліл, піридиніл, імідазопіридиніл, триазолопіридиніл, дигідропіролотриазоліл та оксадіазоліл. Більш конкретні приклади гетероарилів включають імідазоліл, 1H-піразоліл, тіадіазоліл, або триазоліл.

Слід розуміти, що гетероарил може бути необов'язково анельованим з циклоалкільною групою, або з гетероциклоалкільною групою, як визначається в даному документі.

Гетероарильний замісник може бути приєднаним через атом азоту, який має відповідну валентність, або через будь-який кільцевий атом вуглецю. Гетероарильний фрагмент може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками на атомі азоту, який має відповідну валентність, або на будь-якому доступному атомі вуглецю. (Від 5- до 6-членний)гетероарил може бути необов'язково заміщеним, при цьому один або декілька атомів водню є заміщеними замісником, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, $-\text{SF}_5$, нітро, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкокси}$, та $-\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$, при цьому R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з водню та $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкілу}$. Замісник може бути приєднаним до гетероарильного фрагмента на будь-якому доступному атомі вуглецю або до гетеро атому, коли гетероатом являє собою азот, який має відповідну валентність.

"Галоген" або "атом галогену", як використовується в даному документі, стосується атому хлору, фтору, бром, або йоду.

"Гідрокси" або "гідроксил", як використовується в даному документі, означає $-\text{OH}$ групу.

"Ціано", як використовується в даному документі, означає $-\text{CN}$ групу, яка, крім того, може

бути зображений як: $\text{C}\equiv\text{N}$

"Нітро", як використовується в даному документі, означає $-\text{NO}_2$ групу.

"Необов'язково заміщений", як використовується в даному документі, означає, що заміщення є необов'язковим та, таким чином, включає як незаміщені, так і заміщені атоми та фрагменти. "Заміщений" атом або фрагмент вказує на те, що будь-який водень на визначеному атомі або фрагменті може бути заміщеним на вибраний із зазначеної групи замісник (аж до та включаючи те, що кожен атом водню на визначеному атомі або фрагменті є заміщеним на вибраний із зазначеної групи замісник), за умови, що звичайна валентність визначеного атому або фрагменту не перевищується, та що заміщення в результаті призводить до стабільної сполуки. Наприклад, якщо метильна група (тобто, $-\text{CH}_3$) є необов'язково заміщеною, то аж до 3 атомів водню на атомі вуглецю можуть бути заміщеними замісниками з групи.

"Пацієнт" або "суб'єкт" стосується теплокровних тварин, таких як, наприклад, свині, корови, кури, коні, морські свинки, миші, щури, піщанки, коти, кролики, собаки, мавпи, шимпанзе та люди.

"Фармацевтично прийнятна" вказує на те, що речовина або композиція повинна бути сумісною, хімічно та/або токсикологічно, з іншими інгредієнтами, які містяться в препараті, та/або із ссавцем, якого ним лікують.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використовується в даному документі, стосується такої кількості сполуки, яка вводиться, яка полегшить певною мірою один або декілька симптомів розладу, який лікується. Що стосується лікування розладу,

опосередкованого кіназою НРК1 (наприклад, раку), терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка має ефект полегшення до певної міри (або, наприклад, усунення) одного або декількох симптомів, пов'язаних з розладом, опосередкованим кіназою НРК1. Наприклад, терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка має ефект (1) зменшення розміру пухлини, (2) інгібування (тобто сповільнення до певної міри, переважно, до зупинки) метастазування пухлини, (3) інгібування до певної міри (тобто сповільнення до певної міри, переважно, до зупинки) зростання пухлини або інвазивності пухлини та/або (4) полегшення до певної міри (або, переважно, до усунення) одного або декількох ознак або симптомів, пов'язаних з раком.

Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не зазначене інше, означає реверсування, полегшення, інгібування прогресування, або запобігання розладу або стану, до якого такий термін застосовується, або одного або декількох симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як використовується в даному документі, якщо не зазначене інше, стосується дії лікування, так як "лікування" є визначеним в даному документі. Термін "лікування" також включає ад'ювантне та нео-ад'ювантне лікування суб'єкта.

"Ізомер" означає "стереоізомер" та "геометричний ізомер", як визначається нижче.

"Стереоізомер" стосується сполук, які мають один або більше хіральних центрів, кожен з яких може існувати в R або S конфігурації. Стереоізомери включають всі діастереомерні, енантіомерні та епімерні форми, а також рацемати та їх суміші.

"Геометричний ізомер" стосується сполук, які можуть існувати в цис, транс, анти, entgegen (E), та zusammen (Z) формах, а також їх суміші.

Як використовується в представленому документі, якщо не вказано, точка приєднання замісника може знаходитися в будь-якому відповідному положенні замісника. Наприклад, піридиніл (або піридил) може бути 2-піридинілом (або піридин-2-ілом), 3-піридинілом (або піридин-3-ілом) або 4-піридинілом (або піридин-4-ілом).

Коли заміщений або необов'язково заміщений фрагмент є описаним без зазначення атома, за допомогою якого такий фрагмент є зв'язаним із замісником, тоді замісник може бути приєднаний через будь-який відповідний атом в такому фрагменті. Наприклад, в необов'язково заміщеному (від 5- до 10-членному) гетероарилі, замісник гетероарилу може бути зв'язаний з будь-яким атомом вуглецю на гетероарильній частині або з гетероатомом гетероарилу, якщо дозволяє валентність. Комбінації замісників та/або змінних допустимі лише в тому випадку, якщо такі комбінації дають стабільні сполуки.

Даний опис використовує терміни "замісник", "радікал" та "група" взаємозамінно.

Якщо замісники є описаними, як такі, що є "незалежно вибраними" з групи, кожен замісник вибирають незалежно від будь-якого іншого. Кожен замісник, в наслідок цього, може бути ідентичним до або відрізнятися від іншого(их) замісника(ів).

Сполуки

Сполуки формули I, як описується вище, містить азалактаманне (2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-онове) ядро, при цьому пірольне кільце є приєднаним через його атом азоту до 6-членного гетероарилу (піридину або піримідину), яке є заміщеним R^4 та необов'язково R^5 замісником.

В одному варіанті здійснення, в формулі I, як описується вище, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 галогеном.

В іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 кожен являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 і R^7 кожен являє собою етил.

В іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з R^6 та R^7 являє собою водень, та інший являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з R^6 та R^7 являє собою метил, та інший являє собою етил.

В ще іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси. Коли R^6 та R^7 взяті разом утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл може бути вибраним з групи, яка складається з азетидинілу, піролідинілу та азабіцикло[2.2.1]гептилу.

В певних варіантах здійснення, R^1 являє собою азетидиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, та галоген (C_1-C_6) алкокси.

В певних варіантах здійснення, R^1 являє собою піролідиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.

В певних інших варіантах здійснення, R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, при цьому зазначений (C_3-C_6) циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) алкокси. Коли R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл являє собою циклопропіл.

В ще іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, вибраний з групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу та трет-бутилу.

В іншому варіанті здійснення, R^1 являє собою водень.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення) R^1 може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , а та X , як описується вище та далі в даному документі.

В іншому варіанті здійснення, в формулі I, як описується вище, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та один з R^8 та R^9 являє собою водень, та інший являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та R^8 та R^9 обидва являють собою водень.

В певних інших варіантах здійснення, R^2 являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, та гетероциклоалкіл являє собою азетидиніл.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення) R^2 може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^1 , R^{1a} , R^3 , R^4 , R^5 , а та X , як описується вище та далі в даному документі.

В іншому варіанті здійснення, в формулі I, як описується вище, R^3 являє собою водень.

В ще іншому варіанті здійснення, в формулі I, як описується вище, R^4 являє собою (від 5- до 6-членний)гетероарил, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси та $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкілу, в якій n являє собою ціле число, вибране з 0, 1, або 2; та при цьому R^{10} та R^{11} кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси. Коли R^4 являє собою (від 5- до 6-членний)гетероарил, гетероарил може являти собою 1, 2, 3-триазоліл, 1, 2, 4-триазоліл або піразоліл.

В іншому варіанті здійснення, R^4 являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, $-N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, та $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкілу, в якій n являє собою ціле число, вибране з 0, 1, або 2; та при цьому R^{10} та R^{11} кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси. Коли R^4 являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл може являти собою оксазолідиніл, необов'язково заміщений оксо-замісником.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення) R^4 може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^5 , а та X , як описується вище та далі в даному документі.

В ще іншому варіанті здійснення, в формулі I, як описується вище, X являє собою азот, та а являє собою 0.

В іншому варіанті здійснення, X являє собою вуглець, а являє собою 1, та R^5 являє собою водень або галоген. Коли R^5 являє собою галоген, R^5 може являти собою атом фтору.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення) X може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^1 , R^{1a} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 та а, як описується вище та далі в даному документі.

В інших варіантах здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R^{1a} являє собою H;

R^1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, галоген (C_1-C_6) алкіл, $-N(R^6)(R^7)$, та (C_3-C_4) циклоалкіл, при цьому зазначений (C_3-C_4) циклоалкіл є необов'язково заміщений одним (C_1-C_6) алкілом;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, або

R^6 та R^7 є взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох (C_1-C_6) алкілом

або галоген(C₁-C₆)алкілом;

R² являє собою -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в якій m являє собою 1, та R⁸ та R⁹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу;

R³ являє собою H;

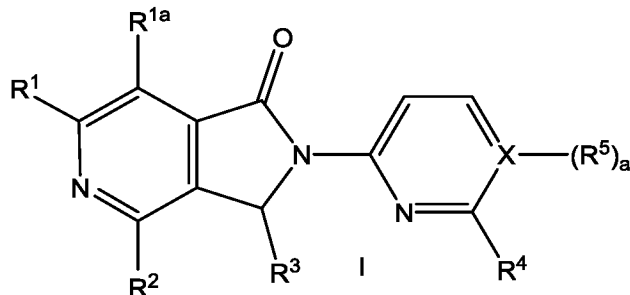
5 X являє собою вуглець;

R⁵ являє собою водень;

a являє собою 1; та

10 R⁴ являє собою (5-членний)гетероциклоалкіл або (5-членний)гетероарил, кожен необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з оксо, (C₁-C₆)алкілу, необов'язково заміщеного гідрокси, галоген(C₁-C₆)алкілом та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкілом, в якому n являє собою 0 або 1.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I,



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

15 R¹ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷) та (C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл та (C₃-C₆)циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

20 R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁶ та R⁷ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл, та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

R^{1a} являє собою H;

30 R² являє собою CH₂N(R⁸)(R⁹), при цьому R⁸ та R⁹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁸ та R⁹ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси; та

R³ являє собою H;

40 X являє собою вуглець;

R⁵ являє собою водень;

a являє собою 1; and

45 R⁴ являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл або (від 5- до 10-членний)гетероарил, при цьому зазначений (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл та (від 5- до 10-членний)гетероарил є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, оксо, гідрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси, та в якій n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 або 2; та при цьому R¹⁰ та R¹¹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл

є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R^1 вибирають з групи, яка складається з (C_1-C_4) алкілу, CF_3 , $-N(R^6)(R^7)$ та (C_3-C_4) циклоалкілу, при цьому зазначений (C_3-C_4) циклоалкіл є необов'язково заміщений одним CH_3 ;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_3) алкілу, або

R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 5-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до двох замісниками CH_3 ;

R^2 являє собою $CH_2N(R^8)(R^9)$, в якій R^8 являє собою водень, та R^9 вибирають з групи, яка складається з водню та CH_3 ; та

R^4 являє собою (5-членний)гетероциклоалкіл або (5-членний)гетероарил, при цьому зазначений (5-членний)гетероциклоалкіл являє собою 1,3-оксазолідин-3-іл, та зазначений (5-членний)гетероарил являє собою 1H-піразоліл або триазоліл, кожен необов'язково заміщений від 1 до 2 замісниками, вибраними з групи, яка складається з оксо, (C_1-C_5) алкілу, галоген (C_1-C_5) алкілу, та $-CH_2$ -циклопропілу.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R^1 вибирають з групи, яка складається з (C_1-C_4) алкілу, CF_3 , $-N(R^6)(R^7)$, та (C_3-C_4) циклоалкілу, при цьому зазначений (C_3-C_4) циклоалкіл є необов'язково заміщений одним CH_3 ;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_3) алкіл, або

R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 5-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до двох замісниками CH_3 ;

R^2 являє собою $CH_2N(R^8)(R^9)$, при цьому R^8 являє собою водень, та R^9 вибирають з групи, яка складається з водню та CH_3 ; та

R^4 являє собою (5-членний)гетероциклоалкіл або а (5-членний)гетероарил, при цьому зазначений (5-членний)гетероциклоалкіл являє собою 2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл, необов'язково заміщеними 1 CH_3 , CH_2F , CHF_2 , або CF_3 , та зазначений (5-членний)гетероарил являє собою 1H-піразоліл або триазоліл, необов'язково заміщеними від 1 до 2 замісниками, вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_5) алкілу, галоген (C_1-C_5) алкілу та $-CH_2$ -циклопропілу.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, при цьому R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, при цьому R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_3) алкілу.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, при цьому R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, при цьому R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 5-членний)гетероциклоалкіл, який являє собою азетидиніл або піролідиніл, та зазначений гетероциклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до двох замісниками CH_3 .

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

R^1 вибирають з групи, яка складається з $-N(R^6)(R^7)$ та (C_3-C_4) циклоалкілу, при цьому зазначений (C_3-C_4) циклоалкіл є необов'язково заміщений одним CH_3 ;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_3) алкілу, або

R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 5-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до двох замісниками, вибраними з групи, яка складається з CH_3 або галоген (C_1) алкілу;

R^2 являє собою $-CH_2N(R^8)(R^9)$, при цьому R^8 та R^9 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та CH_3 ; та

R^4 являє собою (5-членний)гетероциклоалкіл або а (5-членний)гетероарил, при цьому зазначений (5-членний)гетероциклоалкіл являє собою 2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл, необов'язково заміщений 1 замісником, вибраним з групи, яка складається з CH_3 , CHF_2 , та CH_2F , та зазначений (5-членний)гетероарил являє собою імідазоліл, 1H-піразоліл, тіадіазоліл, або триазоліл, необов'язково заміщений від 1 до 2 замісниками незалежно вибраними з групи, яка складається з (C_1-C_5) алкілу, галоген (C_1-C_5) алкілу та $-(C_4-C_5)$ циклоалкілу, при цьому зазначений (C_1-C_5) алкіл є необов'язково заміщений одним гідрокси.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_3) алкілу, або R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють піролідиніл-1-іл, необов'язково заміщений від 1 до 2 CH_3 ;

R^2 являє собою $-CH_2N(R^8)(R^9)$, при цьому R^8 та R^9 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та CH_3 ; та

R^4 являє собою триазол-3-іл, заміщений від 1 до 2 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з CH_3 -, CH_3-CH_2 -, та $CH_3-CH_2-CH_2$ -.

Сполуки за винаходом concerning сполука формули I, або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій:

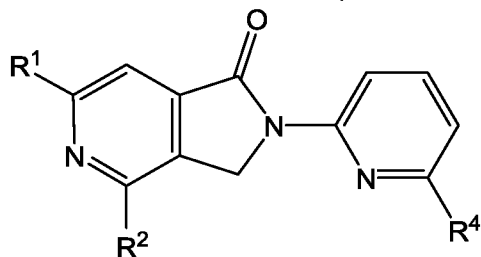
R^{1a} являє собою H;

R^3 являє собою H;

а являє собою 1;

X являє собою вуглець; та

R^5 являє собою водень; передбачає структуру, представлену



та при цьому R^1 , R^2 та R^4 є такими, як визначається в даному документі.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід є спрямованим на будь-яку одну або декілька з наступних сполук:

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

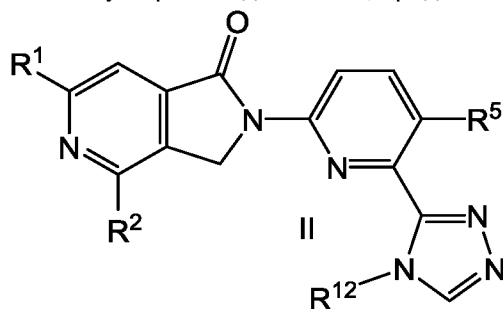
4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід є спрямованим на сполуки формули II



або її фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R^1 вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси, $-N(R^6)(R^7)$ та (C_3-C_6) циклоалкілу, при цьому зазначений (C_3-C_6) циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) алкокси;

R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси, або R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^2 являє собою:

i) $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, або 3, та R^8 та R^9 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси, або R^8 та R^9 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси; або

ii) (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, при цьому зазначений гетероциклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси;

R^5 вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси; та

R^{12} вибирають з групи, яка складається з (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу та $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкіл, в якій n являє собою ціле число 0 або 1.

В іншому варіанті здійснення, в формулі II, як описується вище, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 галоген.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та (R^6) та (R^7) кожен незалежно являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та (R^6) та (R^7) кожен незалежно являє собою етил.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з (R^6) та (R^7) являє собою водень та інший являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з (R^6) та (R^7) являє собою метил, та інший являє собою етил.

В ще іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$ та R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси. Коли R^6 та R^7 взяті разом утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл може бути вибраним з групи, яка складається з азетидинілу, піролідинілу та азабіцикло[2.2.1]гептилу.

В певних варіантах здійснення формули II, R^1 являє собою азетидиніл, необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.

В певних варіантах здійснення формули II, R^1 являє собою піролідиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.

В певних інших варіантах здійснення формули II, R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, при цьому зазначений (C_3-C_6) циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) алкокси. Коли R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл являє собою циклопропіл.

В ще іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, вибраний з групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу та трет-бутилу.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^1 являє собою водень.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення формули II) R^1 може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^2 , R^5 , та R^{12} , як описується вище та далі в даному документі для формули II.

В іншому варіанті здійснення, в формулі II, як описується вище, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та один з (R^8) та (R^9) являє собою водень, та інший являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення формули II, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та (R^8) та (R^9) обидва являють собою водень.

В певних інших варіантах здійснення формули II, R^2 являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, та гетероциклоалкіл являє собою азетидиніл.

Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище піродин (варіантів здійснення формули II) R^2 може комбінуватися разом з будь-якою з піродини для R^1 , R^5 , та R^{12} , як описується вище та далі в даному документі формули II.

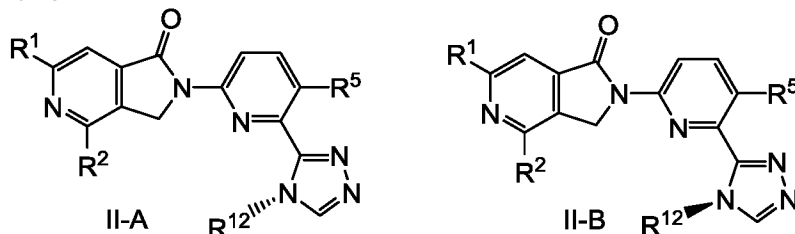
В іншому варіанті здійснення, в формулі II, як описується вище, R^{12} являє собою $(C_1-$

C₆)алкіл, вибраний з групи, яка складається з етилу, етилу, пропілу, пропілу, ізопропілу, бутилу та трет-бутилу.

В іншому варіанті здійснення формули II, R¹² являє собою галоген(C₁-C₆)алкіл, вибраний з групи, яка складається з фторметилу, фторетилу, дифторметилу, дифторетилу, трифторметилу, трифторбутанілу та трифторпентанілу.

В ще іншому варіанті здійснення формули II, R¹² являє собою -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкіл, в якій n являє собою 1, та (C₃-C₆)циклоалкіл являє собою циклопропіл.

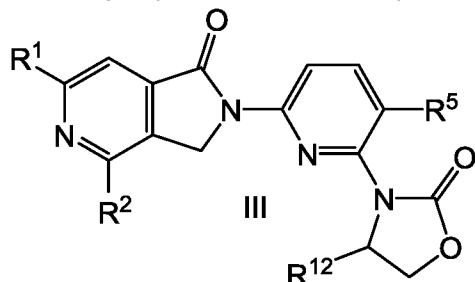
В деяких варіантах здійснення, сполука формули II має абсолютну стереохімію, як показано в формулі II-A або II-B:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де R¹, R², R⁵, та R¹² є такими, як визначено для формули II.

Кожен з варіантів здійснення, описаних в даному документі відповідно до формули II, є також застосованими до сполук формули II-A та II-B.

В іншому варіанті здійснення, представлений винахід є спрямованим на сполуки формули III



або їх фармацевтично прийнятну сіль, в якій:

R¹ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷) та (C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначений (C₃-C₆)циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси, або R⁶ та R⁷ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси;

R² являє собою:

i) -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в якій m являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2, або 3, та R⁸ та R⁹ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси, або R⁸ та R⁹ взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси; або

ii) (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, при цьому зазначений гетероциклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси;

R⁵ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси; та

R¹² вибирають з групи, яка складається з (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкілу.

В іншому варіанті здійснення, в формулі III, як описується вище, R¹ являє собою -N(R⁶)(R⁷), та R⁶ та R⁷ кожен незалежно є вибраним з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 галоген.

В іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 кожен являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 , кожен, являє собою етил.

5 В іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з R^6 та R^7 являє собою водень, та інший являє собою метил.

В іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та один з R^6 та R^7 являє собою метил, та інший являє собою етил.

10 В ще іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$ та R^6 та R^7 взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси. Коли R^6 та R^7 взяті разом утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, гетероциклоалкіл може бути вибраним з групи, яка складається з азетидинілу, піролідинілу та азабіцикло[2.2.1]гептилу.

15 В певних варіантах здійснення формули III, R^1 являє собою азетидиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.

20 В певних варіантах здійснення формули III, R^1 являє собою піролідиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.

В певних інших варіантах здійснення формули III, R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, при цьому зазначений (C_3-C_6) циклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу та (C_1-C_6) алкокси. Коли R^1 являє собою (C_3-C_6) циклоалкіл, де (C_3-C_6) циклоалкіл являє собою циклопропіл.

В ще іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою (C_1-C_6) алкіл, вибраний з групи, яка складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, бутилу та трет-бутилу.

В іншому варіанті здійснення формули III, R^1 являє собою водень.

30 Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище під родин (варіантів здійснення формули III) R^1 може комбінуватися разом з будь-якою з під родини для R^2 , R^5 , та R^{12} , як описується вище та далі в даному документі для формули III.

В іншому варіанті здійснення, в формулі III, як описується вище, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та один з (R^8) та (R^9) являє собою водень та інший являє собою метил.

35 В іншому варіанті здійснення формули III, R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, в якій m являє собою 1, та R^8 та R^9 обидва являють собою водень.

В певних інших варіантах здійснення формули III, R^2 являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, та гетероциклоалкіл являє собою азетидиніл.

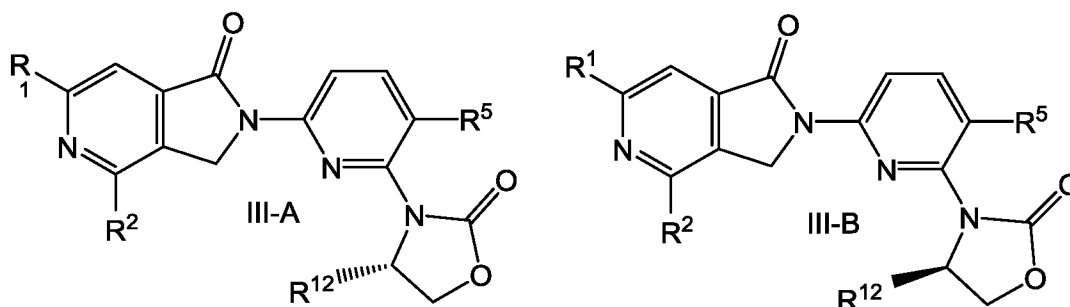
40 Слід розуміти, що будь-яка із зазначених вище під родин (варіантів здійснення формули III) R^2 може комбінуватися разом з будь-якою з під родини для R^1 , R^5 , та R^{12} , як описується вище та далі в даному документі для формули III.

В іншому варіанті здійснення, в формулі III, як описується вище, R^{12} являє собою (C_1-C_6) алкіл, вибраний з групи, яка складається з етилу, етилу, пропілу, пропілу, ізопропілу, бутилу та трет-бутилу.

45 В іншому варіанті здійснення формули III, R^{12} являє собою галоген (C_1-C_6) алкіл, вибраний з групи, яка складається з фторметилу, фторетилу, дифторметилу, дифторетилу, трифторметилу, трифторбутанілу та трифторпентанілу.

50 В ще іншому варіанті здійснення формули III, R^{12} являє собою $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкіл, в якій n являє собою 1, та (C_3-C_6) циклоалкіл являє собою циклопропіл.

В деяких варіантах здійснення, сполука формули III має абсолютну стереохімію, як показано в формулі III-A або III-B:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^1 , R^2 , R^5 та R^{12} є такими, як визначено для формули III.

Кожен з варіантів здійснення, описаних в даному документі відповідно до формули III, є також застосованими до сполук формули III-A та III-B.

В іншому аспекті, винахід передбачає сполуку, вибрану з групи, яка складається з:

4-[(метиламіно)метил]-6-(піролідиніл-1-іл)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

2-{6-[4-(циклопропілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-2-{6-[4-(циклопропілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[5-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(3E)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(диметиламіно)-2-{5-фтор-6-[5-(пропан-2-іл)-1H-піразол-4-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(азетидин-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-6-[(2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-[(1s,4s)-7-азабіцикло[2.2.1]гепт-7-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

4-(амінометил)-6-циклопропіл-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-[(2R,5S)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;

6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-

триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону;
або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому аспекті винахід передбачає сполуку, вибрану із групи, яка складається із сполук, наведених в Таблиці 1, які включають Приклади 1 та 53 включно, або їх фармацевтично прийнятні солі. В іншому аспекті винахід передбачає сполуку, вибрану з групи, яка складається із сполук, проілюстрованих в прикладах 1-53 в даному документі, або їх фармацевтично прийнятних солей. В іншому аспекті винахід стосується будь-якої однієї або декількох сполук, наведених в даному документі, або їх фармацевтично прийнятних солей.

Сполуки за винаходом були оптимізованими для селективності проти НРК1-кінази.

"Фармацевтична композиція" стосується суміші з однієї або декількох сполук, описаних в представленому документі, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, гідрату або проліків як активного інгредієнта та щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія або ексципієнта. В деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носіїв та/або ексципієнтів. В інших варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить принаймні один додатковий протираковий терапевтичний агент.

В іншому варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку однієї з формул, описаних в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт. В деяких варіантах здійснення, фармацевтична композиція містить два або більше фармацевтично прийнятних носії та/або ексципієнти.

В деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить принаймні один додатковий протираковий терапевтичний засіб або паліативний засіб. В деяких таких варіантах здійснення щонайменше один додатковий агент являє собою протираковий терапевтичний агент, як описується нижче. В деяких таких варіантах здійснення комбінація забезпечує адитивний, більший за адитивний, або синергетичний протираковий ефект.

В одному варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту у суб'єкта, який потребує цього, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту у суб'єкта, який потребує цього, який включає введення суб'єкту кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з кількістю додаткового терапевтичного агента (наприклад, протиракового терапевтичного агента), які разом в сумі є ефективними в лікуванні зазначеного аномального росту клітин.

В частих варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний клітинний ріст являє собою рак. Сполуки за винаходом можуть вводитись як самостійні агенти, або можуть вводитись в комбінації з іншими протираковими терапевтичними агентами, зокрема стандартними лікувальними агентами, які відповідають конкретному виду раку.

В деяких варіантах здійснення, способи, які передбачаються, в результаті призводять до одного або декількох з наступних ефектів: (1) інгібування проліферації ракових клітин; (2) інгібування інвазивності ракових клітин; (3) індукування апоптозу ракових клітин; (4) інгібування метастазування ракових клітин; (5) інгібування ангиогенезу; (6) посилення Т-клітинних відповідей; або (7) підвищення протипухлинної активності.

В іншому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування розладу, опосередкованого активністю НРК1-кінази, у суб'єкта, такого як певні види раку, що включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості яка є ефективною для лікування зазначеного розладу.

Якщо не зазначається інше, всі посилання в даному документі на сполуки за винаходом, включають посилання на солі, сольвати, гідрати та їх комплекси, а також на сольвати, гідрати та комплекси їх солей, включаючи поліморфи, стереоізомери та їх ізотопно мічені варіанти.

Сполуки за винаходом можуть існувати у формі фармацевтично прийнятних солей, таких як, наприклад, кислотно-адитивні солі та основні адитивно-сольові сполуки однієї з формул, зазначених в представленому документі. Як використовується в даному документі, термін "фармацевтично прийнятна сіль" відноситься до тих солей, які зберігають біологічну ефективність та властивості вихідної сполуки. Фраза "фармацевтично прийнятні сіль (солі)", як використовується в даному документі, якщо не вказано інше, включає солі кислотних або основних груп, які можуть бути присутніми в сполуках формул, розкритих в даному документі.

Наприклад, основні за своєю природою сполуки за винаходом є здатними утворювати різноманітні солі з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, на практиці часто бажано спочатку

виділити сполуку за представленим винаходом з реакційної суміші, як фармацевтично неприйнятну сіль, та потім просто перетворити останню назад у сполуку вільної основи шляхом обробки лужним реагентом, та згодом перетворити останню вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотно-аддитивну сіль. Кислотно-аддитивні солі основних сполук за
 5 представленим винаходом можуть бути отримані обробкою основної сполуки по суті еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі розчинника або у відповідному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При випаровуванні розчинника отримують бажану тверду сіль. Бажана кислотна сіль може також бути осадженою з розчину вільної основи в органічному розчиннику, додавши до розчину
 10 відповідну мінеральну або органічну кислоту.

Кислоти, які можуть використовуватися для отримання фармацевтично прийнятних кислотно-аддитивних солей таких основних сполук, які утворюють нетоксичні кислотно-аддитивні солі, тобто солей, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислотний фосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, кислий цитратні, тарtratні, пантотенатні, бітарtratні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні [тобто 1,1 'метиленбіс(2 гідрокси-3-нафтоатні)] солі.

Приклади солей включають, але не обмежуючись цим, ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такі як хлоробензоат, метилбензоат, динітробензоат, гідроксибензоат та метоксибензоат), бікарбонат, бісульфат, бісульфіт, бітарtrat, борат, бромід, бутин-1,4-діоат, едетат кальцію, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигідрохлорид, дигідрогенфосфат, едетат, едіслят, естолат, езилат, етилсукцинат, форміат, фумарат, глюцептат, глюконат, глютамат, гліколят, гліколіларсанілат, гліколатулат, гептаноат, гексин-1,6-діоат, гексилрезорцинат, гідрабамін, гідробромід, гідрохлорид, γ-гідроксибутират, йодид, ізобутират, ізотіонат, лактат, лактобіонат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногідрофосфат, мукат, напсилат, нафтален-1-сульфонат, нафтален-2-сульфонат, нітрат, олеат, оксалат, памоат (ембонат),
 25 пальмітат, пантотенат, фенілацетат, фенілбутират, фенілпропіонат, фталат, фосфат/дифосфат, полігалактуронат, пропансульфонат, пропіонат, пропіолат, пірофосфат, піросульфат, саліцилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфід, таннат, тарtrat, теоклат, тозилат, триетйодид та валерат.

Ілюстративні приклади прийнятних солей включають органічні солі, отримані з амінокислот, таких як гліцин та аргінін, аміаку, первинних, вторинних та третинних амінів та циклічних амінів, таких як піперидин, морфолін та піперазин та неорганічні солі, отримані з натрію, кальцію, калію, магнію, марганецю, заліза, міді, цинку, алюмінію та літію.

Сполуки за винаходом, які включають основний компонент, такий як аміногрупа, можуть утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами, крім зазначених вище
 40 кислот.

Ті сполуки за винаходом, які мають кислотну природу, є здатними утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужноземельних металів, зокрема солі натрію та калію. Всі дані солі отримують за загальноприйнятими способами. Хімічні основи, які використовуються як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей за представленим винаходом, є тими, які утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками в представленому документі. Дані солі можуть бути отримані за будь-яким прийнятним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксид лужного металу або гідроксид лужноземельних металів тощо. Дані солі також можуть бути отримані обробкою відповідних кислотних сполук водним розчином, який містить бажані фармакологічно прийнятні катіони, та потім випаровуванням отриманого розчину насухо, бажано при зниженому тиску. Як альтернатива, вони також можуть бути отримані змішуванням нижчих алканольних розчинів кислотних сполук та бажаного алкоксиду лужного металу разом, та потім випаровуванням отриманого розчину насухо так само, як і раніше. В обох випадках переважно застосовують стехіометричні кількості реагентів для того, щоб забезпечити повноту реакції та максимальний вихід бажаного кінцевого продукту.

Хімічні основи, які можуть використовуватись як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей сполук за винаходом, які мають кислотну природу, є тими, які утворюють нетоксичні солі основ з такими сполуками. Такі нетоксичні основні солі включають,
 60 але не обмежуючись ними, солі, отримані з таких фармакологічно прийнятних катіонів, такі як

адитивні солі катіонів лужних металів (наприклад, калію та натрію) та катіонів лужноземельних металів (наприклад, кальцію та магнію), амонію або водорозчинного аміну, такі як N-метилглюкамін (меглюмін), та нижчий алканоламмоній та інші основні солі фармацевтично прийнятних органічних амінів.

5 Також можуть утворюватися напівсолі кислот та основ, наприклад, гемісульфатні та гемікальцієві солі.

Для огляду прийнятних солей дивіться Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи отримання фармацевтично прийнятних солей сполук за винаходом є відомими фахівцю в даній галузі.

10 Солі за представленим винаходом можуть бути отримані відповідно до способів, відомих фахівцям в даній галузі. Фармацевтично прийнятна сіль сполук за винаходом може бути легко отримана шляхом змішування разом розчинів сполуки та бажаної кислоти або основи, якщо це доречно. Сіль може випадати в осад з розчину та збиратися фільтруванням або може бути виділена шляхом випаровування розчинника. Ступінь іонізації солі може варіюватися від

15 повністю іонізованої до майже неіонізованої.

Кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що сполуки за винаходом у вигляді вільної основи, які мають основну функціональність, можуть бути перетворені в кислотні адитивні солі шляхом обробки стехіометричним надлишком відповідної кислоти. Кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть бути знову перетворені у відповідні вільні основи

20 шляхом обробки стехіометричним надлишком прийнятої основи, такої як калію карбонат або натрію гідроксид, як правило, в присутності водного розчинника, та при температурі від приблизно 0 °C до 100 °C. Вільно-основна форма може бути виділена, використовуючи традиційні способи, такі як екстракція органічним розчинником. До того ж, кислотні адитивні солі сполук за винаходом можуть взаємоперетворювати, користуючись перевагами у

25 диференціальних розчинностях солей, леткості або кислотності кислот, або шляхом обробки відповідно завантаженою іоно-обмінною смолою. Наприклад, обмін може знаходитись під впливом реакції солі сполук за винаходом з незначним стехіометричним надлишком кислоти з нижчим рК, ніж у кислотного компонента вихідної солі. Дане перетворення, як правило, здійснюють при температурі від приблизно 0 °C до температури кипіння розчинника, який

30 використовують як середовище для способу. Подібні обміни є можливими з основними адитивними солями, як правило, за посередництва форми вільної основи.

Сполуки за винаходом можуть існувати, як в несольватованій, так і сольватованій формах. Коли розчинник або вода є міцно пов'язаними, комплекс буде мати добре визначену стехіометрію, незалежну від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо пов'язаними,

35 як в каналних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде залежати від вологості та умов висушування. В таких випадках, не стехіометрія буде нормою. Термін "сольвати" застосовують в даному документі, щоб описати молекулярний комплекс, який містить сполуку за винаходом та одну або більше молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін "гідрат" застосовують, коли розчинником є вода. Фармацевтично

40 прийнятні сольвати відповідно до винаходу включають гідрати та сольвати, при цьому розчинник кристалізації може бути ізотопно заміщеним, наприклад, D₂O, d₆-ацетон, d₆-ДМСО.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є комплекси, такі як хелати, комплекси включення лікарський засіб-господар, де, на відміну від зазначених вище сольватів, лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того,

45 включеними є комплекси лікарського засобу, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивіться J. Pharm. Sci., 1975, 64 (8):1269-1288, Haleblan (August 1975), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному

50 обсязі.

Винахід, крім того, стосується проліків сполук формул, передбачених в даному документі. Таким чином, певні похідні сполук за винаходом, які можуть мати невелику або не мати фармакологічну активність самі, можуть, коли їх вводять пацієнту, перетворюватися в сполуки за винаходом, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називаються

55 "проліками". Додаткова інформація щодо застосування проліків може бути знайдена в "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) та "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

60 Проліки відповідно до винаходу можуть, наприклад, одержувати шляхом заміщення

відповідних функціональностей, присутніх в сполуках за винаходом, на певні фрагменти, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки як "про-фрагменти" як описано, наприклад, в "Design of Prodrugs" H Bundgaard (Elsevier, 1985), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Деякі необмежуючі приклади проліків відповідно до винаходу включають:

(i) коли сполука містить функціональність карбонової кислоти (-COOH), її складного ефіру, наприклад, заміщення водню на (C₁-C₈)алкіл;

(ii) коли сполука містить спиртову функціональність (-OH), її простий ефір, наприклад, заміщення водню на (C₁-C₆)алканоліоксиметил; та на фосфатну простоефірну групу; та

(iii) коли сполука містить первинну або вторинну амінофункціональність (-NH₂ або -NHR, де R ≠ H), її амід, наприклад, заміщення одного або обох воднів на прийнятно метаболічно лабільну групу, таку як амід, карбамат, сечовина, фосфонат, сульфонат тощо.

Додаткові приклади заміщення груп відповідно до зазначених вище прикладів та прикладів інших типів проліків можуть бути знайдені в зазначених вище посиланнях.

Зрештою, певні сполуки за винаходом можуть самі діяти як проліки інших сполук за винаходом.

Крім того, включеними в межі обсягу винаходу є метаболіти сполук за формулами, описаними в даному документі, тобто, сполуками, що утворюються *in vivo* при введенні лікарського засобу.

Сполуки формул, передбачених в даному документі, можуть мати асиметричні атоми карбону. Карбон-карбонів зв'язки сполук за винаходом можуть бути зображені в даному документі, застосовуючи суцільну лінію (—), суцільний клин (—) або пунктирний клин (·····). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що всі можливі стереоізомери (наприклад, специфічні енантіомери, рацемічні суміші тощо) при такому атомі карбону є включеними. Застосування або суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що включеним є тільки показаний стереоізомер. Існує можливість, що сполуки за винаходом можуть містити більше, ніж один асиметричний атом карбону. В даних сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону має на меті показати, що включеними є всі можливі стереоізомери, які мають на увазі. Наприклад, якщо не встановлене інше, мається на увазі, що сполуки за винаходом можуть існувати як енантіомери та діастереомери або як рацемати та їх суміші. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами карбону в сполуці за винаходом, та застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з іншими асиметричними атомами карбону в сполуці має на меті показати, що присутньою є суміш діастереомерів.

Сполуки за винаходом, які мають хіральні центри, можуть існувати як стереоізомери, такі як рацемати, енантіомери або діастереомери.

Сtereoізомери сполук формул в даному документі можуть включати цис та транс ізомери, оптичні ізомери, такі як (R) та (S) енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери, поворотні ізомери, атропоізомери, конформаційні ізомери, та таутомери сполук за винаходом, включаючи сполуки, що демонструють більше, ніж один тип ізомеризму; та їх суміші (такі як рацемати та діастереомерні пари).

Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні адитивні солі, в яких протиіон є оптично активним, наприклад, d-лактат або l-лізин, або рацемічні, наприклад, dl-тартрат або dl-аргінін.

Коли будь-який рацемат кристалізується, можливими є кристали двох різних типів. Перший тип є рацемічною сполукою (справжній рацемат), який вказаний вище, де одержують одну гомогенну форму кристалу, яка містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип є рацемічною сумішшю або конгломератом, де дві форми кристалу одержують в еквімолярних кількостях, кожна з яких містить один енантіомер.

Сполуки за винаходом можуть демонструвати явище таутомерії та структурної ізомерії. Наприклад, сполуки можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну та імінну форму, та кето та енамінну форму, та геометричні ізомери, та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі обсягу сполук за винаходом. Таутомери існують як суміші таутомерних агрегатів в розчині. В твердій формі, зазвичай один таутомер переважає. Навіть якщо можуть описувати тільки один таутомер, то представлений винахід включає всі таутомери сполук передбачених формул.

До того ж, деякі зі сполук за винаходом можуть утворювати атропоізомери (наприклад, заміщені біарили). Атропоізомери є конформаційними стереоізомерами, які зустрічаються, коли

обертання навколо одинарного зв'язку в молекулі є обмеженим або суттєво уповільненим, в результаті чого стеричні взаємодії з іншими частинами молекули та замісниками на обох кінцях одинарного зв'язку є несиметричними. Взаємне перетворення атропоізомерів є достатньо повільним, щоб дозволити розділення та виділення за попередньо заданих умов. Енергетичний бар'єр термічної рацемізації можуть визначати стеричним гальмуванням вільного обертання одного або більше зв'язків, утворюючи хіральну вісь.

Коли сполука за винаходом містить алкенільну або алкеніленову групу, геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери є можливими. Цис/транс ізомери можуть бути розділеними, застосовуючи традиційні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію.

Загальноприйняті способи одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятної оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), застосовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) або надкритичну хіральну хроматографію (SFC).

Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний фрагмент, з кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержана в результаті діастереомерна суміш може бути розділена, застосовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію, та один або обидва діастереоізомерів перетворюються у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и), застосовуючи способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Хіральні сполуки за винаходом (та їх хіральні попередники) можуть одержувати в енантіомерно-збагаченій формі, застосовуючи хроматографію, як правило, ВЕРХ, на асиметричній смолі з рухомою фазою, яка складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містить від 0 до 50 % ізопропанолу, як правило, від 2 до 20 %, та від 0 до 5 % алкіламіну, як правило, 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш.

Стереоізомерні конгломерати можуть бути розділені, застосовуючи традиційні способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки; дивіться, наприклад, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E L Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Енантіомерна чистота сполук описаних в даному документі може бути описана в термінах енантіомерного надлишку (е.н.), який вказує на ступінь, до якого зразок містить один енантіомер у більших кількостях, ніж інший. Рацемічна суміш має е.н. 0 %, тоді як єдиний повністю чистий енантіомер має е.н. 100 %. Аналогічно, діастереомерна чистота може бути описана в термінах діастереомерного надлишку (д.н.).

Представлений винахід, крім того, включає ізоотно-мічені сполуки, які є ідентичними до тих, що є переліченими в одній з передбачених формул, але фактично такі, в яких один або більше атомів є заміщеними на атом, який має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі.

Ізоотно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть одержувати, застосовуючи загальноприйняті способи, відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, або застосовуючи способи аналогічні до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізоотно-мічений реагент замість неміченого реагенту, який застосовують в іншому випадку.

Приклади ізоотопів, що можуть бути введені в сполуки за винаходом включають ізоотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, але не обмежуючись цим, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl . Конкретні ізоотно-мічені сполуки за винаходом, наприклад, ті, в які введені радіоактивні ізоотопи, такі як ^3H та ^{14}C , є корисними в лікарських засобах та/або дослідженнях розподілення субстрату в тканині. Мічений тритієм, тобто, ^3H , та вуглецем-14, тобто, ^{14}C , ізоотопами є особливо переважними завдяки легкості їх одержання та здатності до виявлення. До того ж, заміщення більш важкими ізоотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може дати конкретні терапевтичні переваги, що в результаті призводять до потенційно більшої метаболічної стабільності, наприклад, до потенційного зростання in vivo періоду напів-виведення або потенційного зниження необхідного дозування та, тому, може бути переважним за деяких обставин. Ізоотно-мічені сполуки за винаходом, як правило, можуть бути одержані шляхом виконання методик, розкритих в схемах та/або в прикладах та одержаннях нижче, шляхом заміщення ізоотно-міченим реагентом неізоотно-міченого реагенту.

Сполуки за винаходом, призначені для фармацевтичного застосування можуть вводиться як кристалічні або аморфні продукти, або їх суміші. Їх можуть отримувати, наприклад, як тверді

тампони, порошки або плівки, застосовуючи способи, такі як осадження, кристалізація, висушування при заморожуванні, висушування при розпиленні, або висушування випаровуванням. Мікрохвильову піч або радіочастотне висушування можуть використовувати для цієї мети.

5 Терапевтичні способи та застосування

Винахід, крім того, передбачає терапевтичні способи та застосування, які включають введення сполук за винаходом, або їх фармацевтично прийнятних солей, самостійно або в комбінації з іншими терапевтичними агентами або паліативними агентами.

10 В одному варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування аномального клітинного росту у ссавця, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі. В частих варіантах здійснення, аномальний клітинний ріст представляє собою рак.

15 В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб лікування раку у суб'єкта, який включає введення суб'єкту певної кількості сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в комбінації з певною кількістю додаткового протипухлинного терапевтичного агента, кількість яких разом є ефективною в лікуванні зазначеного раку.

Сполуки за винаходом включають сполуки за будь-якою з формул, описаних в даному документі, або їх фармацевтично прийнятну сіль.

20 В ще іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб інгібування проліферації ракових клітин у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективної для інгібування проліферації клітин.

В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб інгібування інвазивності ракових клітин у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективної для інгібування клітинної інвазивності.

25 В іншому варіанті здійснення, винахід передбачає спосіб індукування апоптозу в ракових клітинах у суб'єкта, що включає введення суб'єкту сполуки за винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, в кількості ефективної для індукування апоптозу.

30 Розкриті в представленому документі сполуки знаходять застосування в інгібуванні активності кінази HPK1. HPK1, яку також називають мітоген-активованою протеїнкіназою 1 або MAP4K1, є членом підродини кіназ зародкового центру кіназ, пов'язаних із Ste20, серин/треонінкіназами. Кіназа HPK1 функціонує як MAP4K шляхом фосфорилування та активації протеїнів MAP3K, включаючи MEKK1, MLK3 та TAK1, що призводить до активації MAPK Jnk.

35 Полінуклеотиди та поліпептиди HPK1 відомі в даній галузі (Hu et al. (1996) Genes Dev. 10: 2251-2264, який є включеним в даний документ у вигляді посилання). Поліпептиди HPK1 містять різноманітні збережені структурні мотиви. Поліпептиди HPK1 містять аміно-кінцевий Ste20-подібний домен кінази, який охоплює залишки амінокислот 17-293, що включає сайт зв'язування АТФ із залишків амінокислот 23-46. Домен кінази супроводжують чотири мотиви, багаті на пролінні (PR), які служать сайтами зв'язування протеїнів, що містять SH3, таких як CrkL, Grb2, HIP-40 55, Gads, Nek та Crk. Чотири мотиви PR охоплюють амінокислотні залишки 308-407, 394-402, 432-443 та 468-477, відповідно. HPK1 стає фосфорильованим та активується у відповідь на стимуляцію TCR або BCR. Індуковане TCR та BCR фосфорилування тирозину в положенні 381, розташованому між PR1 та PR2, опосередковує зв'язування зі SLP-76 у T-клітинах або BLNK у B-клітинах через домен SLP-76 або BLNK SH2 та необхідне для активації кінази. Домен гомології цитрону, виявлений у C-кінці HPK1, приблизно охоплюючи залишки 495-800, може діяти як регуляторний домен та може брати участь у макромолекулярних взаємодіях.

45 Розкриті в представленому документі сполуки безпосередньо зв'язуються з HPK1 та інгібують його кіназну активність. В деяких варіантах винаходу розкриті сполуки зменшують, інгібують або іншим чином зменшують опосередковане HPK1 фосфорилування SLP76 та/або 50 Gads. Розкриті в представленому документі сполуки можуть бути або не бути специфічним інгібітором HPK1. Специфічний інгібітор HPK1 знижує біологічну активність HPK1 на величину, яка статистично перевищує інгібуючу дію інгібітора на будь-який інший протеїн (наприклад, інші серинові/треонінкінази). У деяких варіантах винаходу розкриті сполуки специфічно інгібують активність серин/треонінкінази HPK1.

55 Розкриті в представленому документі сполуки можуть використовуватися в способі інгібування HPK1. Такі способи включають контактування HPK1 з ефективною кількістю розкритої в представленому документі сполуки. Термін "контактування" означає наближення сполуки до достатньої близькості до ізольованого ферменту HPK1 або клітини, що експресує HPK1 (наприклад, T-клітини, B-клітини, дендритної клітини), так що сполука здатна зв'язуватися 60 та інгібувати активність HPK1. Дана сполука може контактувати з HPK1 in vitro або in vivo

шляхом введення сполуки суб'єкту.

Будь-який відомий в даній галузі техніки спосіб вимірювання кіназної активності HPK1 може використовуватися для визначення, чи інгібується HPK1, включаючи аналізи *in vitro* кінази, імуноблоти з антитілами, специфічними для фосфорильованих мішеней HPK1, таких як SLP76 та Gads, або вимірювання подальшого біологічного ефекту активності кінази HPK1, таких як набір 14-3-3 протеїнів для фосфорильовання SLP7 та Gads, вивільнення комплексу SLP76-Gads-14-3-3 з мікрокластерів, що містять LAT, або активація Т- або В-клітин.

Розкриті в представленому документі сполуки можуть використовуватися для лікування HPK1-залежного розладу (наприклад, раку). Як використовується в представленому описі, "HPK1-залежний розлад" є патологічним станом, при якому активність HPK1 необхідна для розвитку або підтримання патологічного стану.

Розкриті в представленому документі сполуки також знаходять застосування для посилення імунної відповіді у суб'єкта, який цього потребує. Такі методи включають введення ефективної кількості розкритої в представленому документі сполуки (тобто сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятна сіль, проліків, метаболіт або похідна). Термін "посилення імунної відповіді" відноситься до поліпшення будь-якої імуногенної відповіді на антиген. Необмежуючі приклади поліпшень імуногенної відповіді на антиген включають посилене дозрівання або міграцію дендритних клітин, посилену активацію Т-клітин (наприклад, CD4-Т-клітин, CD8-Т-клітин), посилення Т-клітин (наприклад, CD4-Т-клітин, CD8-Т-клітин). Проліферація Т-клітин, посиленна проліферація В-клітин, збільшена виживаність Т-клітин та/або В-клітин, посиленна презентація антигену антигенпрезентативними клітинами (наприклад, дендритними клітинами), підвищений кліренс антигену, збільшення продукування цитокінів Т-клітинами (наприклад, інтерлейкіну-2), підвищена стійкість до індукованого простагландином E2 імунної супресії та посиленна праймінг та/або цитолітична активність CD8-Т-клітин. В деяких варіантах здійснення CD8-Т-клітини у суб'єкта мають посилений праймінг, активацію, проліферацію та/або цитолітичну активність відносно до введення сполуки формули I, II, III або фармацевтично прийнятної солі, проліків, метаболіту або їх похідної. В деяких варіантах здійснення праймінг CD8-Т-клітин характеризується підвищеною експресією CD44 та/або посиленою цитолітичною активністю в CD8-Т-клітинах. В деяких варіантах здійснення активація CD8 Т клітин характеризується підвищеною частотою у-IFN⁺CD8 Т клітин. В деяких варіантах здійснення CD8 Т клітина є антиген-специфічною Т-клітиною.

В деяких варіантах здійснення антигенпрезентативні клітини у суб'єкта мають посилення дозрівання та активацію відносно до введення сполуки формули I, II, III або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, метаболіту або похідної. В деяких варіантах здійснення антигенпрезентативними клітинами є дендритні клітини. В деяких варіантах дозрівання антигенпрезентативних клітин характеризується підвищеною частотою CD83⁺ дендритних клітин. В деяких варіантах здійснення активація антигенпрезентативних клітин характеризується підвищеною експресією CD80 та CD86 на дендритних клітинах.

В деяких варіантах здійснення сироваткові рівні цитокіну IL-10 та/або хемокіну IL-8, людського гомолога мишачого KC, у суб'єкта знижуються відносно до введення сполуки формули I, II, III або фармацевтично прийнятної солі, проліків, метаболіту або їх похідної.

Залучення TCR призводить до активації HPK1, яка функціонує як негативний регулятор TCR-індукованого шляху відповіді AP-1. Вважається, що HPK1 негативно регулює активацію Т-клітин, зменшуючи стійкість сигнальних мікрокластерів, фосфорилуючи SLP76 на Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204: 681-691) та Gads на Thr254, що призводить до залучення 14-3-3 протеїнів, які зв'язуються з фосфорильованими SLP76 та Gads, вивільняючи комплекс SLP76-Gads-14-3-3 з LAT-містять мікрокластери, що призводить до дисфункції Т-клітин, включаючи анергію та виснаження (Lasserre et al. (2011)) J Cell Biol 195 (5): 839-853). Термін "дисфункція" в контексті імунної дисфункції відноситься до стану зниженої імунної реакції на антигенну стимуляцію. Даний термін включає загальні елементи виснаження та/або енергії, при яких може відбуватися розпізнавання антигену, але подальша імунна відповідь неефективна для контролю інфекції або росту пухлини.

Термін "дисфункціональний", як він використовується в представленому документі, також включає такий, що важко реагує на лікування, або такий, який не реагує на розпізнавання антигену, зокрема, порушену здатність переводити розпізнавання антигену на ефективні функції Т-клітин, такі як проліферація, продукція цитокінів (наприклад, IL-2, гама- IFN) та/або знищення клітин-мішеней.

Термін "анергія" відноситься до стану нечутливості до антигенної стимуляції внаслідок неповних або недостатніх сигналів, що передаються через Т-клітинний рецептор {наприклад, збільшення внутрішньоклітинного Ca за відсутності ras-активації}. Анергія Т-клітин може також

виникати при стимуляції антигеном за відсутності співстимуляції, в результаті чого клітина стає рефрактерною до подальшої активації антигеном навіть у контексті співстимуляції. Стан відсутності відповіді часто може бути замінений наявністю інтерлейкіну-2. Анергічні Т-клітини не зазнають клонального розмноження та/або набування ефektorних функцій.

Термін "виснаження" відноситься до виснаження Т-клітин як стану дисфункції Т-клітин, що виникає внаслідок тривалої сигналізації TCR, яка виникає під час багатьох хронічних інфекцій та раку. Він відрізняється від анергії тим, що виникає не через неповну або недостатню сигналізацію, а через стійку сигналізацію. Він визначається поганою ефektorною функцією, стійкою експресією інгібіторних рецепторів та станом транскрипції, відмінним від стану функціональних ефektorних або Т-клітин пам'яті. Виснаження запобігає оптимальному контролю над інфекцією та пухлинами. Виснаження може бути результатом як зовнішніх негативних регуляторних шляхів (наприклад, імунорегуляторних цитокінів), так і внутрішніх клітинних негативних регуляторних (спільно стимулюючих) шляхів (PD-1, B7-H3, B7-H4 тощо).

"Посилення функції Т-клітин" означає індукувати, спричиняти або стимулювати Т-клітину мати стійку або посилену біологічну функцію, або оновити або реактивувати виснажені або неактивні Т-клітини. Приклади посилення функції Т-клітин включають: підвищену секрецію цитокінів (наприклад, гама-інтерферон, IL-2, IL-12 та TNF α), посилену проліферацію, підвищену реакцію антигену (наприклад, вірусний, патогенний чи пухлинний кліренс) відносно таких рівнів перед втручанням та підвищене вироблення ефektorних гранул CD8 Т клітинами, такими як гранзим В.

Відповідно, розкриті в представленому документі сполуки формул I, II, III або їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, метаболіти або їх похідні корисні для лікування дисфункціональних розладів Т-клітин. "Дисфункціональний розлад Т-клітин" - це розлад або стан Т-клітин, що характеризується зниженою реакцією на антигенну стимуляцію. В конкретному варіанті здійснення дисфункціональний розлад Т-клітин - це розлад, який специфічно асоціюється з підвищеною кіназою активністю HPK1. В іншому варіанті втілення дисфункціональним розладом Т-клітин є той, при якому Т-клітини є анергічними або мають знижену здатність виділяти цитокіни, проліферувати або виконувати цитолітичну активність. В конкретному аспекті знижена чутливість призводить до неефективного контролю патогену або пухлини, що експресує імуноген. Приклади дисфункціональних розладів Т-клітин, що характеризуються дисфункцією Т-клітин, включають невирішену гостру інфекцію, хронічну інфекцію та пухлинний імунітет.

Таким чином, розкриті в представленому документі сполуки можуть використовуватися для лікування станів, де бажано є підвищена імуногенність, наприклад, підвищення імуногенності пухлини для лікування раку. "Імуногенність" означає здатність певної речовини викликати імунну відповідь. Пухлини є імуногенними, та пухлини, які посилюють імуногенність, сприяють очищенню від пухлинних клітин за рахунок імунної відповіді.

"Пухлинний імунітет" відноситься до процесу, при якому пухлини уникають імунного розпізнавання та очищення. Таким чином, як терапевтична концепція, пухлинний імунітет є "лікованим", коли таке ухилення послаблюється, а пухлини розпізнаються та атакуються імунною системою. Приклади розпізнавання пухлини включають зв'язування пухлини, усадку пухлини та кліренс пухлини.

В одному аспекті, запропонований в даному документі спосіб лікування раку у суб'єкта, який потребує цього, включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки формули I, II, III або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, метаболіту або її похідної. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має меланому. Меланома може бути на ранній стадії або на пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак прямої кишки. Колоректальний рак може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має недрібноклітинний рак легенів. Недрібноклітинний рак легенів може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак підшлункової залози. Рак підшлункової залози може бути на ранній стадії або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має гематологічну злоякісну пухлину. Гематологічна злоякісна пухлина може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак яєчників. Рак яєчників може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має рак молочної залози. Рак молочної залози може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення суб'єкт має нирково-клітинний рак. Нирково-клітинний рак може бути на ранній або пізній стадії. В деяких варіантах здійснення рак підвищує рівень Т-клітинної інфільтрації.

В деяких варіантах лікування призводить до стійкої відповіді у суб'єкта після припинення лікування. "Стійка відповідь" відноситься до стійкого впливу на зменшення росту пухлини після завершення лікування. Наприклад, розмір пухлини може залишатися однаковим або меншим

порівняно з розміром на початку фази введення.

Розкриті в даному документі способи лікування можуть призвести до часткової або повної відповіді. Як використовується в представленому документі, "повна відповідь" або "CR" відноситься до зникнення всіх цільових уражень; "часткова відповідь" або "PR" означає щонайменше на 30 відсотків зменшення суми найдовших діаметрів (SLD) цільових уражень, беручи за посилання вихідну SLD; та "стабільне захворювання" або "SD" стосується ні достатнього зменшення цільових уражень, щоб отримати право на PR, ні достатнього збільшення, щоб отримати право на PD, беручи за посилання найменший рівень SLD з початку лікування. Як використовується в представленому описі, "загальна швидкість відповіді" (ORR) відноситься до суми швидкості повної відповіді (CR) та часткової відповіді (PR).

Розкриті в даному документі способи лікування можуть призвести до збільшення виживання без прогресування та загальної виживаності суб'єкта, якому вводять антагоніст НРК1. Термін "виживання без прогресування захворювання" (PFS), що застосовується у представленому документі, відноситься до тривалості часу під час та після лікування, протягом якого лікування захворювання (наприклад, раку) не погіршується. Виживання без прогресування може включати кількість часу, коли пацієнти відчували повну або часткову відповідь, а також кількість часу, коли пацієнти переживали стабільне захворювання.

Як використовується в даному документі, "загальна виживаність", стосується відсотка суб'єктів у групі, які, ймовірно, будуть живими через певний час.

В частих варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний клітинний ріст представляє собою рак, який характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази. В деяких варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, суб'єкт ідентифікується як такий, що має рак, який характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В частих варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, аномальний клітинний ріст представляє собою рак, де рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку сечового міхура, раку матки, раку передміхурової залози, раку легенів (включаючи NSCLC, SCLC, плоскоклітинну карциному або аденокарциному), раку стравоходу, раку голови і шиї, раку прямої кишки, раку нирки (включаючи RCC), раку печінки (включаючи HCC), раку підшлункової залози, раку шлунку (тобто шлунковий) та раку щитоподібної залози. В наступних варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку сечового міхура, раку матки, раку передміхурової залози, раку легенів, раку стравоходу, раку печінки, раку підшлункової залози та раку шлунку. В деяких таких варіантах здійснення, рак характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В деяких варіантах здійснення, рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози та раку яєчників. В деяких таких варіантах здійснення, рак представляє собою рак молочної залози або рак яєчників, який характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази. В деяких таких варіантах здійснення, рак представляє собою (а) рак молочної залози або рак яєчників; (b) який характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В деяких варіантах здійснення, рак представляє собою рак яєчників. В деяких таких варіантах здійснення, рак яєчників характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В інших варіантах здійснення, рак являє собою рак молочної залози, включаючи, наприклад, ER-позитивний/HR-позитивний рак молочної залози, HER2-негативний рак молочної залози; ER-позитивний/HR-позитивний рак молочної залози, HER2-позитивний рак молочної залози; потрійний негативний рак молочної залози (TNBC); або запальний рак молочної залози. В деяких варіантах здійснення, рак молочної залози являє собою ендокринний резистентний рак молочної залози, резистентний до трастузумабу рак молочної залози, або рак молочної залози, що демонструє первинну або придбану резистентність до інгібування CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, рак молочної залози являє собою прогресуючий або метастатичний рак молочної залози. В деяких варіантах здійснення кожного із зазначених вище, рак молочної залози характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як перша лінія терапії. В інших варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування ендокринним терапевтичним агентом та/або інгібітором CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування ендокринним терапевтичним агентом. В деяких варіантах здійснення,

сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування інгібітором CDK4/CDK6. В деяких варіантах здійснення, сполука за винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування одним або декількома хіміотерапевтичними схемами, наприклад, включаючи таксани або платинові агенти. В деяких варіантах здійснення, сполука за

винаходом вводиться як друга (або пізніша) лінія терапії після лікування HER2 націленими агентами, наприклад, трастузумабом.

Терміни "аномальний клітинний ріст" та "гіперпроліферативний розлад" використовують взаємозамінно в даній заявці.

"Аномальний клітинний ріст", як використовується в даному документі, якщо не вказане інше, стосується клітинного росту, який є незалежним від нормальних регуляторних механізмів (наприклад, втрата контактного гальмування). Аномальний клітинний ріст може бути доброякісним (не раковим) або злоякісним (раковим).

Аномальний клітинний ріст включає аномальний ріст: (1) пухлинних клітин (пухлин), які демонструють підвищену експресію НРК1-кінази; (2) пухлин, які проліферують шляхом активації аберантного НРК1-кінази; (3) пухлин, які характеризуються ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази; та (4) пухлин, які є резистентними до ендокринної терапії, антагоністів HER2 або інгібування CDK4/6.

Термін "додатковий протираковий терапевтичний агент" як використовується в даному документі означає будь-який один або більше терапевтичний агент, інший, ніж сполука за винаходом, який є або може бути використаний в лікуванні рака, такий як агенти, отримані з наступних класів: інгібітори мітозу, алкілюючі агенти, антиметаболіти, протипухлинні антибіотики, інгібітори топоізомери I та II, рослинні алкалоїди, гормональні агенти та антагоністи, інгібітори фактора росту, випромінювання, інгібітори протеїнових тирозинкіназ та/або серин/треонінкіназ, інгібітори клітинного циклу, модифікатори біологічної відповіді, інгібітори ферментів, антисенсові олігонуклеотиди або похідні олігонуклеотидів, цитотоксичні та імунно-онкологічні агенти.

Як використовується в даному документі "рак" стосується будь-якого злоякісного та/або інвазивного росту або пухлини, викликаного аномальним клітинним ростом. Рак стосується солідних пухлин, названих за типом клітин, що їх утворюють, раку крові, кісткового мозку або лімфатичної системи. Приклади солідних пухлин включають саркоми та карциноми. Приклади раку крові включають лейкози, лімфоми та мієломи. Рак включає первинний рак, що виникає в певному місці організму, метастатичний рак, який поширюється від місця, в якому почався в інші частини тіла, повторний прояв від вихідного первинного раку після ремісії, та другого первинного раку, який є новим первинним раком у людини з історією попередньої раку відмінного типу від останнього типу.

В деяких варіантах здійснення способів, передбачених в даному документі, рак є вибраним з групи, яка складається з раку молочної залози, раку яєчників, раку сечового міхура, раку матки, раку передміхурової залози, раку легенів, раку стравоходу, раку печінки, раку підшлункової залози та раку шлунку. В деяких таких варіантах здійснення, рак характеризується ампліфікацією або надекспресією НРК1-кінази.

Форми та схеми дозування

Введення сполук за винаходом можуть здійснювати будь-яким способом, який забезпечує доставку сполук до місця дії. Дані способи включають пероральні шляхи, інтрадуоденальні шляхи, парентеральне ін'єкційне (включаючи внутрішньовенне, підшкірне, внутрішньом'язове, внутрішньосудинне або інфузійне), місцеве та ректальне введення.

Схеми дозування можуть бути скориговані для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Наприклад, можуть вводити разовою болюсною дозою, можуть вводити декількома розділеними дозами протягом певного періоду часу або доза можуть пропорційно зменшувати або збільшувати як показано вимогами терапевтичної ситуації. Це є особливо переважним для формулювання парентеральних композицій в одиничній дозованій формі для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична дозована форма, як використовується в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, які прийнятні як стандартні дозування для ссавців суб'єктів, коли ссавців піддають лікуванню; кожна одиниця, яка містить попередньо визначену кількість активної сполуки, розраховану, щоб отримати бажаний терапевтичний ефект в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація для одиничних дозованих форм за винаходом є продиктованою шляхом та безпосередньо в залежності від (а) унікальних характеристик хіміотерапевтичного агенту та конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, який повинен бути досягнутий, та (b) обмежень, які характерні для даної галузі складання такої активної сполуки в лікуванні чутливості у індивідуумів.

Таким чином, кваліфікований фахівець міг би оцінити, ґрунтуючись на розкритті,

представленому в даному документі, що доза та схема дозування регулюється відповідно до способів, добре відомих в терапевтичній галузі. Тобто, максимальна допустима доза може бути легко встановлена, та, крім того, може бути визначена ефективна кількість, що передбачає помітний терапевтичний ефект у пацієнта, та яка може тимчасово вимагатись для введення кожного агента, щоб забезпечити помітний терапевтичний ефект у пацієнта. Відповідно, в той час як певна доза та схеми введення є проілюстрованими в даному документі, дані приклади жодною мірою не обмежують дозу та схему введення, що можуть бути передбаченими для пацієнта на практиці за представленим винаходом.

Слід зазначити, що об'єми дозування можуть варіювати в залежності від типу та тяжкості стану, який слід полегшити, та можуть включати одиничні або багаторазові дози. Необхідно, крім того, розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні схеми дозування повинні бути скориговані протягом періоду часу відповідно до індивідуальної необхідності та професійної оцінки суб'єкта, якому вводять або контролюють введення композиції, та, що діапазони доз викладені в даному документі є тільки ілюстративними та не є призначеними, щоб обмежити обсяг або застосування на практиці заявленої композиції. Наприклад, дози можуть бути скоригованими на підставі фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрів, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні ефекти та/або лабораторні значення. Таким чином, представлений винахід охоплює підвищення дози у одного й того ж пацієнта, яке визначається кваліфікованим фахівцем. Визначення відповідних дозувань та схем введення хіміотерапевтичного агента є добре відомим в даній галузі з рівня техніки та повинне бути зрозумілим, щоб бути охопленим кваліфікованим фахівцем, оскільки забезпечується викладками, розкритими в даному документі.

Кількість сполуки за винаходом, яку вводять, залежатиме від суб'єкта, якого лікують, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення щодо призначення лікаря. Однак, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно, від приблизно 1 до приблизно 35 мг/кг/день, однією або розділеними дозами. Для людини масою 70 кг, це становитиме кількість від приблизно 0,05 до приблизно 7 г/день, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 2,5 г/день. В деяких випадках, рівні дозування нижчі за нижню межу вказаного діапазону можуть бути більш, ніж достатніми, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть бути застосовані без виникнення будь-якої шкідливої побічної дії, за умови, що такі більш великі дози спочатку ділять на декілька невеликих доз для введення протягом дня.

Композиції та шляхи введення

Як використовується в даному документі, "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або розріджувача, що не викликає значного подразнення організму та не зменшує біологічну активність та властивості активної сполуки, яку вводять.

Фармацевтично прийнятний носій може включати будь-який загальноприйнятий фармацевтичний носій або ексципієнт. Вибір носія та/або ексципієнту буде великою мірою залежати від чинників, таких як конкретний спосіб введення, вплив носія або ексципієнту на розчинність та стабільність та природа дозованої форми.

Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники (такі як гідрати та сольвати). Фармацевтичні композиції можуть, якщо необхідно, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язуючі речовини, ексципієнти тощо. Таким чином, для перорального введення, таблетки, які містять різні ексципієнти, такі як лимонна кислота, можуть застосовувати разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та певні складні силікати та зі зв'язуючими агентами, такими як сахароза, желатин та аравійська камедь. Приклади, без обмеження, ексципієнтів включають карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри та типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, рослинні олії та поліетиленгліколі. Додатково, змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, часто є корисними для таблетування. Тверді композиції подібного типу, крім того, можуть застосовувати в м'яких та твердих наповнених желатинових капсулах. Необмежуючі приклади матеріалів, внаслідок цього, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетиленгліколі. Коли бажаними є водні суспензії або еліксири для перорального введення, то активну сполуку в них можуть комбінувати з різними підсолоджуючими або ароматизуючими агентами, підфарбовуючими речовинами або барвниками та, якщо потрібно, емульгуючими агентами або суспендуєчими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Фармацевтична композиція може, наприклад, знаходитись в формі прийнятній для перорального введення, такий як таблетка, капсула, драже, порошок, композиції з уповільненим вивільненням, розчин або суспензія, для парентеральної ін'єкції, такої як стерильний розчин,

суспензія або емульсія, для місцевого введення, такої як мазь або крем, або для ректального введення, такої як супозиторій.

Ілюстративні форми для парентерального введення включають розчини або суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрази. Такі дозовані форми можуть бути відповідно буферними, якщо потрібно.

Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах прийнятних для одноразового введення точних дозувань.

Фармацевтичні композиції прийнятні для доставки сполук за винаходом та способи їх виробництва будуть очевидними кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Такі композиції та способи їх виробництва можуть бути знайдені, наприклад, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Сполуки за винаходом можуть вводити перорально. Пероральне введення може включати ковтання, таким чином, що сполука попадає в шлунково-кишковий тракт, або можуть застосовувати або булальне, або сублінгвальне введення, за яким сполука попадає в ток крові безпосередньо з рота.

Композиції прийнятні для перорального введення включають тверді композиції, такі як таблетки, капсули, що містять частинки, рідини або порошки, пастилки (включаючи наповнені рідиною), жувальні, мульти- та нано-частинки, гелі, твердий розчин, ліпосому, плівки (включаючи мукоадгезивні), вагінальні супозиторії, спреї та рідкі композиції.

Рідкі композиції включають суспензії, розчини, сиропи та еліксири. Такі композиції можуть застосовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах та, як правило, включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або прийнятну олію, та один або більше емульгуючих агентів та/або суспендуючих агентів. Рідкі композиції, крім того, можуть отримуватися шляхом розчинення твердої речовини, наприклад, з саше.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть застосовувати в швидко-розчинних, швидко-розпадаючих дозованих формах, таких як ті, що описані в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 Liang та Chen (2001), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Для таблетованих дозованих форм, в залежності від дози, діюча речовина може складати від 1 мас. % до 80 мас. % дозованої форми, більш переважно, від 5 мас. % до 60 мас. % дозованої форми. На додадок до діючої речовини, таблетки, як правило, містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрію крохмалю гліколят, натрію карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинизований крохмаль та натрію альгінат. Як правило, розпушувач буде становити від 1 мас. % до 25 мас. %, переважно від 5 мас. % до 20 мас. % дозованої форми.

Зв'язуючі речовини, як правило, застосовують, щоб надати когезивні властивості таблетованій композиції. Прийнятні зв'язуючі речовини включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, природні та синтетичні камеді, полівінілпіролідон, попередньо желатинизований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу та гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений при розпиленні моногідрат, безводний тощо), маніт, ксиліт, декстразу, сахарозу, сорбіт, мікрокристалічну целюлозу, крохмаль та дигідрат двоосновного фосфату кальцію.

Таблетки, крім того, можуть необов'язково включати поверхнево-активні агенти, такі як лаурилсульфат натрію та полісорбат 80, та ковзкі речовини, такі як діоксид силіцію та тальк. Коли присутні, поверхнево-активні агенти, як правило, знаходяться в кількостях від 0,2 мас. % до 5 мас. % таблетки, та ковзкі речовини, як правило, від 0,2 мас. % до 1 мас. % таблетки.

Таблетки, як правило, також містять змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію та суміші зі стеарату магнію з лаурилсульфатом натрію. Змащувальні речовини, як правило, є присутніми в кількостях від 0,25 мас. % до 10 мас. %, переважно від 0,5 мас. % до 3 мас. % таблетки.

Інші загальноприйняті інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизуючі агенти, консерванти та агенти, які маскують смак.

Ілюстративні таблетки містять аж до приблизно 80 мас. % діючої речовини, від приблизно 10 мас. % до приблизно 90 мас. % зв'язуючої речовини, від приблизно 0 мас. % до приблизно 85 мас. % розріджувача, від приблизно 2 мас. % до приблизно 10 мас. % розпушувача, та від приблизно 0,25 мас. % до приблизно 10 мас. % змащувальної речовини.

Суміші для таблеток можуть пресувати безпосередньо або застосовуючи роликовий прес, щоб сформувати таблетки. Суміші для таблеток або частини сумішей альтернативно можуть бути волого-, сухо- або розплавлено-гранульованими, розплавлено затверділими або одержаними екструзійно перед таблетуванням. Кінцева композиція може включати один або

більше шарів та можуть бути покритими або непокритими; або інкапсульованими.

Склад таблетки детально обговорюється в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), розкриття якого є включеним в даний документ як посилання в повному обсязі.

Тверді композиції для перорального введення можуть бути сформульованими для негайного та/або модифікованого вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Прийнятні композиції з модифікованим вивільненням є описаними в патенті США № 6,106,864. Деталі інших технологій прийнятного вивільнення, такі як високоенергетичні дисперсії, та осмотичні та покриті частинки, можуть бути знайдені в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Застосування жувальної камеді для досягнення контрольованого вивільнення є описаним в документі WO 00/35298. Розкриття даних посилань є включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

Парентеральне введення

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити безпосередньо в ток крові, в м'яз або у внутрішній орган. Прийнятні способи для парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревинне, інтратекальне, внутрішньошлуночкове, внутрішньоуретральне, інтрастернальне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове та підшкірне. Прийнятні пристрої для парентерального введення включають голкові (включаючи мікроголкові) шприці, безголкові шприці та інфузійні пристрої.

Парентеральні композиції, як правило, є водними розчинами, які можуть містити ексципієнти, такий як солі, вуглеводи та буферні агенти (переважно з рН від 3 до 9), але, для деяких застосувань, вони можуть бути більш прийнятно сформульовані як стерильний неводний розчин або як суха форма, щоб бути застосованою в поєднанні з прийнятним носієм, таким як стерильна, апірогенна вода.

Приготування парентеральних композицій в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, може бути легко здійснене, застосовуючи стандартні фармацевтичні способи, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Розчинність сполук за винаходом, яку застосовують в приготуванні парентеральних розчинів, може бути збільшеною шляхом застосування відповідних способів формуляції, таких як введення агентів, що підвищують розчинність.

Композиції для парентерального введення можуть бути сформульованими такими, що мають негайне та/або модифіковане вивільнення. Композиції модифікованого вивільнення включають відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення. Таким чином, сполуки за винаходом можуть потенційно бути сформульованими як тверда, напівтверда або тиксотропна рідина для введення як імплантоване депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких композицій включають покриті лікарським засобом стенти та PGLA мікросфери.

Сполуки за винаходом, крім того, можуть вводити місцево на шкіру або слизову, тобто, дермально або трансдермально. Місцеві композиції для даної мети включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, накладні пов'язки, піни, плівки, шкірні пластирі, капсули-імпланти, імпланти, спонжі, волокна, бандажі та мікроемульсії. Ліпосоми, крім того, можуть застосовувати. Типові носії включають спирт, воду, мінеральну олію, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Підсилювачі проникності можуть вводитись; дивись, наприклад, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Інші способи місцевого введення включають доставку за допомогою електропорації, іонофореза, фонофореза, сонофореза та мікроголкової або безголкової (наприклад, Powderject™, Bioject™ тощо) ін'єкції. Розкриття даних посилань є включеними в даний документ шляхом посилання в своєму повному обсязі.

Композиції для місцевого введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом також потенційно можуть вводити інтраназально або шляхом інгаляції, як правило, в формі сухого порошку (або самотійно, як суміш, наприклад, в сухій

суміші з лактозою, або як змішану компонентну частку, наприклад, змішані з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку або у вигляді аерозольного спрею з контейнера під тиском, насосу, спрею, аерозольного інгалятора (переважно аерозольного інгалятора з використанням електрогідродинаміки для отримання дрібнодисперсного туману) або

небулайзера, з або без застосування прийнятного пропеллента, такого як 1,1,1,2-тетрафлуоретан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуорпропан. Для інтраназального застосування порошок може включати біоадгезивний агент, наприклад хітозан або циклодекстрин.

Контейнер під тиском, насос, спрей, аерозольний розпилювач або небулайзер може містити розчин або суспензію сполуки() за винаходом, що містить, наприклад, етанол, водний етанол або прийнятний альтернативний агент для диспергування, солюбілізування або подовження вивільнення активної речовини, пропеллент(и), як розчинник та необов'язкова поверхнево-активну речовину, така як сорбітану триолеат, олеїнова кислота або олігомолочна кислота.

Перед використанням в композиції сухого порошку або суспензії, продукт лікарського засобу мікронізують до розміру прийнятного для доставки шляхом інгаляції (як правило, менше, ніж 5 мікрон). Це можуть досягати будь-яким прийнятним способом подрібнення, таким як розмелювання на спіральному струменевому млині, на струменевому млині з псевдозрідженим шаром, обробки надкритичною рідиною з утворенням наночастинок, гомогенізації високого тиску або сушки з розпиленням.

Капсули (виготовлені, наприклад, з желатину або ГПМЦ), білестери та картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі можуть бути сформульованими так, щоб містити порошкоподібну суміш сполуки за винаходом, прийнятну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль, та модифікатор активності, такий як L-лейцин, маніт або стеарат магнію. Лактоза може бути безводної або у формі моногідрату, переважно остання. Інші прийнятні ексципієнти включають декстран, глюкозу, мальтозу, сорбіт, ксиліт, фруктозу, сахарозу та трегалозу.

Прийнятна композиція у вигляді розчину для застосування в аерозольному розпилювачі, застосовуючи електрогідродинаміку для отримання дрібнодисперсного туману може містити від 1 мкг до 20 мг сполуки за винаходом на одне натискання та об'єм натискання може варіювати від 1 мкл до 100 мкл. Типова композиція включає сполуку за винаходом, пропіленгліколь, стерильну воду, етанол та хлорид натрію. Альтернативні розчинники, які можуть застосовувати замість пропіленгліколю, включають гліцерин та поліетиленгліколь.

Прийнятні ароматизатори, такі як ментол та левоментол, або підсолоджувачі, такі як сахарин або сахарин натрію, можуть бути додані до даних композицій за винаходом, призначених для інгаляційного/інтраназального введення.

Композиції для інгаляційного/інтраназального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення, застосовуючи, наприклад, полі(DL-співполімер молочної та гліколевої кислот (PGLA)). Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

У випадку сухих порошкових інгаляторів та аерозолів, дозована одиниця визначається за допомогою клапана, який випускає відміряну кількість. Одиниці відповідно до винаходу, як правило, є підготовленими для введення відміряної дози або "вприскування", що містить бажану кількість сполуки за винаходом. Загальну добову дозу можуть вводити у вигляді разової дози або, більш звичайно, у вигляді розділених доз протягом дня.

Сполуки за винаходом можуть вводити ректально або вагінально, наприклад, у формі супозиторію, пессарію або клізми. Масло-какао є традиційною основою супозиторіїв, але в разі потреби можуть застосовувати різні альтернативи.

Композиції для ректального/вагінального введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Сполуки за винаходом також можуть вводити безпосередньо в око або вухо, як правило, у формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, рН-регульованому, стерильному сольовому розчині. Інші композиції, прийнятні для очного та вушного введення включають мазі, здатні до біологічного розкладання (наприклад, здатні до абсорбування гелеві спонжі, колаген) та нездатні до біологічного розкладання (наприклад, силікон) імпланти, капсули-імпланти, лінзи та аерозольні або везикулярні системи, такі як ніосоми або ліпосоми. Полімер, такий як перехресно-зшита поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, гелланова камедь, можуть бути введені разом з консервантом, таким як бензалконію хлорид. Такі композиції, крім того,

можуть доставлятися за допомогою іонофорезу.

Композиції для очного/вушного введення можуть бути сформульованими таким чином, що забезпечують негайне та/або модифіковане вивільнення. Модифіковане вивільнення композицій включає відтерміноване, уповільнене, переривчасте, контрольоване, спрямоване та програмоване вивільнення.

Інші технології

Сполуки за винаходом можуть комбінуватися з розчинними макромолекулярними частинками, такими як циклодекстрин та його прийнятні похідні, або полімерами, що містять поліетиленгліколь, для того, щоб покращити їх розчинність, швидкість розчинення, маскування смаку, біодоступність та/або стабільність для застосування в будь-якому із зазначених вище способів введення.

Комплекси лікарський засіб - циклодекстрин, наприклад, можуть використовуватися для різних дозованих форм та шляхів введення. Як комплекси включення, так і комплекси не включення можуть потенційно застосовуватися. Як альтернатива безпосередньому комплексотворенню з діючою речовиною, циклодекстрин можуть застосовувати як допоміжну добавку, тобто як носій, розріджувач або солюбілізатор. Найбільш широко застосованими для даних цілей є альфа-, бета- та гамма-циклодекстрини, приклади яких можуть бути знайдені в публікаціях РСТ №№ WO 91/11172, WO 94/02518 та WO 98/55148, розкриття яких є включеними в даний документ як посилання в повному обсязі.

Дозування

Кількість активної сполуки, яку вводять, буде залежати від суб'єкта, що піддають лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, природи сполуки та рішення лікаря щодо призначення. Однак, ефективна доза, як правило, знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 35 мг/кг/день, як одноразову або розділені дози. Для людини вагою 70 кг це становило б кількість від приблизно 0,07 до приблизно 7000 мг/день, переважно від приблизно 0,7 до приблизно 2500 мг/день. В деяких випадках, рівні дозування нижче нижньої межі вищевказаного діапазону можуть бути більш ніж достатніми, тоді як в інших випадках можуть застосовувати ще більш високі дози, не викликаючи жодних шкідливих побічних ефектів, де такі великі дози, як правило, розділяють на декілька менших доз для введення протягом дня.

Набір-3-частин

Оскільки може бути бажано вводити комбінацію активних сполук, наприклад, з метою лікування конкретного захворювання або стану, це знаходиться в межах обсягу представленого винаходу, що дві або більше фармацевтичні композиції, щонайменше, одна з яких містить сполуку у відповідності з винаходом, можуть бути легко об'єднані в формі набору, прийнятного для спільного введення композиції. Таким чином, набір за винаходом включає дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше, одна з яких містить сполуку за винаходом, та означає зазначену композицію для роздільного зберігання, таку як контейнер, розділений флакон, або розділений пакет з фольги. Прикладом такого набору є відомий блістер, який використовують для упаковки таблеток та капсул тощо.

Набір за винаходом є особливо прийнятним для введення різних лікарських форм, наприклад перорального та парентерального, для введення окремих композицій з різними інтервалами дозування, або для титрування окремих композицій відносно один одного. З метою сприяння дотриманню, набір зазвичай включає інструкції щодо введенню та може бути забезпечений так званої пам'яткою.

Комбінована терапія

Як застосовується в даному документі, термін "комбінована терапія" стосується введення сполуки за винаходом разом з, щонайменше, одним додатковим фармацевтичним або лікарським агентом (наприклад, протираковим агентом), або послідовно або одночасно.

Як зазначено вище, сполуки за винаходом можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додатковими протираковими агентами. Ефективність сполук за винаходом в деяких пухлинах може бути посилена шляхом комбінації з іншими схваленими або експериментальними терапіями раку, наприклад, опроміненням, хірургією, хіміотерапевтичними агентами, цільовими терапіями, агентами, які інгібують інші сигнальні шляхи, які є де зрегульованими в пухлинах, та інші імунні посилюючі агенти, такі як антагоністи PD-1 тощо.

Коли застосовують комбіновану терапію, то один або більше додаткових протиракових агентів можуть вводити послідовно або одночасно зі сполукою за винаходом. В одному варіанті здійснення, додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) перед введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення, додатковий протираковий агент вводиться ссавцю після введенням сполуки за винаходом. В іншому варіанті здійснення,

додатковий протираковий агент вводять ссавцю (наприклад, людині) одночасно з введенням сполуки за винаходом.

Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування аномального клітинного росту у ссавця, включаючи людину, яка містить певну кількість сполуки за винаходом, як описано вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи зазначеної сполуки або її фармацевтично прийнятних солей), в комбінації з одним або декількома (переважно одним - трьома) протираковими терапевтичними агентами.

В конкретних варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводитись в комбінації з одним або декількома: націленими агентами, такими як інгібітори PI3 кінази, mTOR, PARP, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 або Hsp90, або імуномодуючі агенти, такі як PD-1 або PD-L1 антагоністи, OX40 агоністи або 4-1BB агоністи.

В інших варіантах здійснення, сполука за винаходом може вводитись в комбінації зі стандартним агентом для лікування, таким як тамоксифен, доцетаксел, паклітаксел, цисплатин, капецитабін, гемцитабін, вінорелбін, екземестан, летрозол, фулвестрант, анастрозол або трастузумаб.

Способи синтезу

Сполуки формули I, II та III можуть бути отримані за способами, описаними нижче, разом із способами синтезу, відомими в даній галузі органічної хімії, або за модифікаціями та перетвореннями, які є загальноприйнятими для кваліфікованого фахівця в даній галузі. Вихідні матеріали, які використовуються в даному документі є комерційно доступними або можуть бути отримані за загальноприйнятими способами, відомими в даній галузі [такими як, ті способи, які є розкритими в стандартних довідниках, таких як Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII (опубліковано Wiley-Interscience)]. Переважні способи включають, але не обмежуються цим, ті способи, які є описаними нижче.

Протягом будь-якої з наступних синтетичних послідовностей може бути необхідним та/або бажаним захистити чутливі або реакційноздатні групи на будь-якій з відповідних молекул. Цього можна досягти за допомогою звичайних захисних груп, таких як ті, які описані в T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981; T. W. Greene та P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991; та T. W. Greene та P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, які є, таким чином, включеними в даний документ у вигляді посилання.

Сполуки формули I, II та III або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути отримані відповідно до реакційних схем, які обговорюються в даному документі нижче. Якщо не вказано інше, замісники на Схемах є такими, як визначається вище. Кваліфікований фахівець в даній галузі зрозуміє, що R¹³ являє собою замісник, який виникає поза R⁴. Необмежуючі приклади R¹³ включають (C₁-C₆)алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, галоген(C₁-C₆)алкіл та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкіл, в якій n являє собою 0 або 1. Необмежуючі приклади (C₁-C₆)алкілу для R¹³ у наведених нижче схемах включають CH₃-, CH₃-CH₂-, та CH₃-CH₂-CH₂-.

Виділення та очищення продуктів здійснюється за стандартними процедурами, які відомі звичайному фахівцю-хіміку.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що різні символи, надстрокові індекси та підстрокові індекси, які використовуються в схемах, способах та прикладах, використовуються для зручності подання та/або для відображення порядку, в якому вони вводяться в схеми, та не є призначеними для обов'язкового відповідності символам, надстроковим індексам або підстроковим індексам у формулі винаходу, яка додається. Крім того, фахівець в даній галузі визнає, що в багатьох випадках дані сполуки будуть сумішами та енантіомерами, які можуть бути розділені на різних стадіях синтетичних схем із використанням загальноприйнятих способів, таких як, але не обмежуючись цим, кристалізація, нормально-фазова хроматографія, хроматографія з оберненою фазою та хіральна хроматографія, отримуючи одиничні енантіомери. Схеми є типовими для способів синтезу сполук за представленим винаходом. Вони не повинні жодним чином обмежувати обсяг винаходу.

Сполуки за винаходом отримують відповідно до ілюстративних процедур, представлених в даному документі та їх модифікацій, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі.

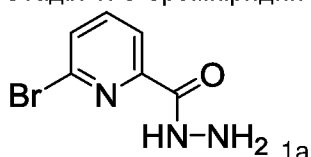
Наступні скорочення використовують в усіх прикладах: "Ac" означає ацетил, "AcO" або "OAc" означає ацетокси, "ACN" означає ацетонітрил, "водн." означає водний, "атм." означає атмосферу(и), "BOC", "Boc" або "boc" означає N-трет-бутоксикарбоніл, "Bn" означає бензил, "Bu" означає бутил, "nBu" означає нормальний бутил, "tBu" означає трет-бутил, "DBU" означає 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен, "Cbz" означає бензилоксикарбоніл, "ДХМ" (CH₂Cl₂) означає

метилен хлорид, "д.н." означає діастереомерний надлишок, "DEA" означає діетиламін, "ДІПЕА" означає діізопропілетиламін, "DMA" означає N,N-диметилацетамід, "DME" означає 1,2-диметоксіетан, "ДМФ" означає N,N-диметилформамід, "ДМСО" означає диметилсульфоксид, "ЕДТО" означає етилендіамінтетраоцтову кислоту, "е.н." означає енантіомерний надлишок, "Et" означає етил, "EtOAc" означає етилацетат, "EtOH" означає етанол, "HOAc" або "AcOH" означає оцтову кислоту, "i-Pr" або "Pr" означає ізопропіл, "ІПС" означає ізопропіловий спирт, "LAN" означає літію алюмогідрид, "LHMDS" означає літію гексаметилдисілазид (літію біс(триметилсиліл)амід), "mCPBA" означає мета-хлорпероксибензойну кислоту, "Me" означає метил, "MeOH" означає метанол, "МС" означає мас-спектрометрію, "MTBE" означає метил-трет-бутиловий простий ефір, "NCS" означає N-хлорсукцинімід, "Ph" означає феніл, "TBHP" означає трет-бутил гідропероксид, "TBME" означає метил-трет-бутиловий простий ефір, "ТФО" означає трифлуороцтову кислоту, "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "SFC" означає надкритичну рідинну хроматографію, "ТШХ" означає тонкошарову хроматографію, "Rf" означає фактор утримування, "~" означає приблизно, "rt" означає час утримування, "год." означає години, "хв." означає хвилини, "екв." означає еквіваленти, "нас." означає насичений.

Отримання синтетичних проміжних сполук

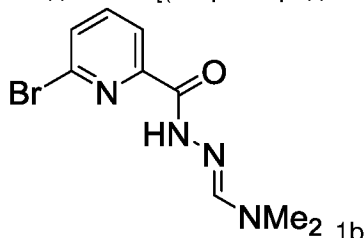
Проміжна сполука 1: 2-бром-6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин

Стадія 1: 6-бромпіридин-2-карбогідразид (1a)



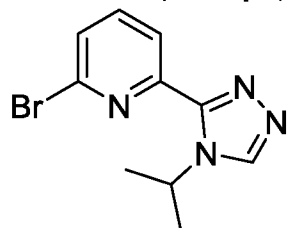
До розчину метил 6-бром-2-піридинкарбоксилату (16,0 г, 74,0 ммоль) в метанолі (120 мл) додавали гідазину моногідрат (5,23 г, 88,8 ммоль, 85 %), та суміш перемішували протягом 16 годин при температурі навколишнього середовища. Отриманий в результаті розчин концентрували до приблизно половини об'єму та потім розтирали шляхом додавання 40 мл метил-трет-бутилового простого ефіру та струшували протягом 10 хвилин. Отриману в результаті білу тверду речовину фільтрували та сушили в вакуумі з отриманням названої сполуки (15 г, 94 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82 (ш. с., 1H), 8,13 (дд, J=0,9, 7,5 Гц, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,64 (дд, J=0,9, 8,0 Гц, 1H), 4,08 (ш. с., 2H). m/z (ESI) для (C₆H₅BrN₃O) 217,5 (M+H)⁺

Стадія 2: N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідазоноформамід (1b)



Розчин 6-бромпіридин-2-карбогідразиду (1a) (15,0 г, 69,4 ммоль) в диметилформаміддиметилацетаті (80 мл) перемішували при 80 °С протягом 16 годин. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску з отриманням залишку. Метил-трет-бутиловий простий ефір (60 мл) додавали до даного залишку, та отримане перемішували протягом 40 хв., отриману в результаті жовту тверду речовину фільтрували та сушили з отриманням названої сполуки (16 г, 85 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,01-7,97 (м, 1H), 7,91 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=1,0, 7,8 Гц, 1H), 2,84 (с, 6H). m/z (ESI) для (C₉H₁₁BrN₄O) 272,7 (M+H)⁺

Стадія 3: 2-бром-6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин (Проміжна сполука 1)



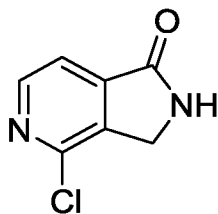
Проміжна сполука 1

N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідазоноформамід (1b) (16,0 г, 59,0 ммоль) та ізо-пропіламін (12,0 г, 200 ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (33 мл) та ацетонітрилі (130 мл). Після того, як виділення диму, яке спостерігалось, вщухло, отриманий в результаті розчин

перемішували при 95 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш об'єднували з іншою партією даної реакції (5 г масштаб) та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті матеріал розбавляли водою (130 мл) та регулювали до pH=7 1н. водним натрію гідроксидом (120 мл). Отриману в результаті суміш потім екстрагували етилацетатом (2 × 150 мл), та об'єднаний органічний шар промивали водою (2 × 130 мл) та концентрували в вакуумі. Неочищений продукт чистили з використанням колонкової хроматографії (0-100 % етилацетат в петролейному ефірі) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (16,9 г, середній вихід 82 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,42-8,34 (м, 1H), 8,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,57 (септ., J=6,7 Гц, 1H), 1,56 (д, J=6,5 Гц, 6H). m/z (ESI) для (C₁₀H₁₁BrN₄) 268,8 (M+H)⁺

Проміжна сполука 2: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)(метил)карбамат

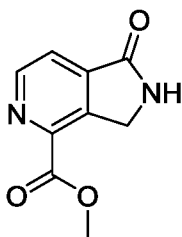
Стадія 1: 4-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (2a)



2a

N-бромсукцинімід (5,43 г, 30,5 ммоль) та азобісізобутиронітрил (453 мг, 2,76 ммоль) додавали до розчину метил 2-хлор-3-метилпіридин-4-карбоксилату (5,12 г, 27,61 ммоль) в тетрагліцериді вуглецю (35 мл, 0,8 М). Отриману в результаті суміш нагрівали при 80 °С протягом 18 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, та тверду речовину промивали тетрагліцеридом вуглецю (10 мл). Фільтрат розбавляли ДХМ (100 мл) та промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (100 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням світло-коричневої олії, яку розчиняли в 7 н. аміаку в метанолі (39 мл, 276 ммоль). Реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (100 мл) та промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (100 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді майже-білої твердої речовини (4,58 г, 98 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,62 (д, J=4,89 Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,01 Гц, 1H), 6,70 (ш. с., 1H), 4,54 (с, 2H). m/z (APCI⁺) для (C₇H₅ClN₂O) 168,7 (M+H)⁺

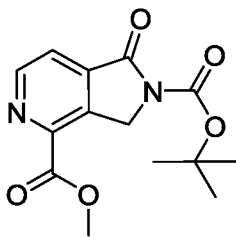
Стадія 2: метил 1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилат (2b)



2b

В 100 мл реактор високого тиску завантажували 4-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (2a) (787 мг, 4,67 ммоль), метанол (30 мл), калію ацетат (913 мг, 9,30 моль) та паладію-тетра(трифенілфосфін) (168 мг, 0,145 ммоль). В ємності створювали тиск газоподібним монооксидом вуглецю (4 бар), та реакційну суміш нагрівали протягом 4 год. при 100 °С. Отриману в результаті суміш фільтрували, та отриману в результаті тверду речовину промивали метанолом. Тверду речовину потім збирали та сушили з отриманням названої сполуки у вигляді коричневої твердої речовини (744 мг, 83 %), яка використовувалась без очистки, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,13 (с, 1H), 8,87 (д, J=4,77 Гц, 1H), 7,93 (д, J=4,77 Гц, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,93 (с, 3H). m/z (APCI⁺) для (C₉H₈N₂O₃) 193,0 (M+H)⁺

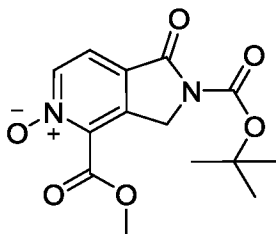
Стадія 3: 2-(трет-Бутил) 4-метил 1-оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2,4-дикарбоксилат (2c)



2c

Триетиламін (0,81 мл, 5,81 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,65 ммоль) та 4-диметиламініпиридин (48,3 мг, 0,387 ммоль) додавали до суспензії метил 1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату (2b) (744 мг, 3,87 ммоль) в ДХМ (4,0 мл, 1М). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш розбавляли водою (30 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (30-100 % етилацетат в гептані) з отриманням названої сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (74 мг, 66 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,98 (д, $J=4,89$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=4,89$ Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,11 (с, 3H), 1,65 (с, 9H). m/z (APCI+) для ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$) 293,3 ($M+H$) $^+$

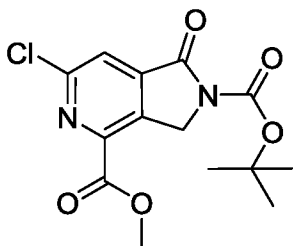
Стадія 4: 2-(трет-Бутоксикарбоніл)-4-(метоксикарбоніл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридину 5-оксид (2d)



2d

Сечовина-гідрогенпероксид (1,14 г, 12,1 ммоль) додавали до розчину 2-(трет-бутил) 4-метил 1-оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2,4-дикарбоксилату 2c (1,68 г, 5,76 ммоль) в ацетонітрилі (38 мл, 0,15 М). Суміш охолоджували до 0 °С, потім по краплям додавали ангідрид трифтороцтової кислоти (1,6 мл, 11,5 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 0 °С та потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішуватися протягом 2 год. Суміш гасили 10 % водним розчином натрію тіосульфату (80 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 80 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,23 г, 125 % ~80 % чистоти за масою). m/z (APCI+) для ($\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$) 308,9 ($M+H$) $^+$

Стадія 5: 2-(трет-Бутил) 4-метил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2,4-дикарбоксилат (2e)

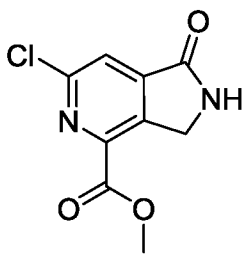


2e

2,6-лутидин (0,34 мл, 2,90 ммоль) додавали до розчину 2-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(метоксикарбоніл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридину 5-оксиду (2d) (1,05 г, 2,90 ммоль) в ДХМ (29 мл, 0,1М) при 0 °С, потім додавали фосфору(V)оксихлорид (0,54 мл, 5,79 ммоль) та ДМФ (0,14 мл, 1,74 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при 0 °С потім давали нагрітися до кімнатної температури. Через 2 год., РХ-МС показує тільки вихідну речовину, та додавали фосфору(V)оксихлорид (0,32 мл, 3,47 ммоль) та ДМФ (0,14 мл, 1,74 ммоль) до реакції, та суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакцію гасили насиченим водним розчином натрію бікарбонату (100 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (30-100 % етилацетат в гептані) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (722 мг, 76 %). (Містить приблизно 8 % метил 6-хлор-2-форміл-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату за ^1H ЯМР). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,92 (с, 1H) 5,07 (с, 2H) 4,00 (с,

3H) 1,55 (с, 9H). m/z (APCI+) для (C₁₄H₁₅ClN₂O₅) 328,9 (M+H)⁺

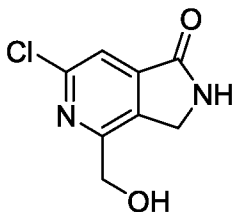
Стадія 6: метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилат (2f)



2f

Розчин 4 н. HCl в діоксані (7,0 мл, 29,0 ммоль) додавали до розчину 2-(трет-бутил) 4-метил 6-хлор-1-оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2,4-дикарбоксилату (2e) (722 мг, 2,21 ммоль) в ДХМ (20 мл) та метанолі (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Летку речовину видаляли при зниженому тиску, та отриманий в результаті матеріал азеотропно дистильовали з толуолом потім додатково концентрували в вакуумі з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (520 мг, 90 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,28 (с, 1H) 8,04 (с, 1H) 4,68 (с, 2H) 3,94 (с, 3H). m/z (APCI+) для (C₉H₇ClN₂O₃) 226,90 (M+H)⁺.

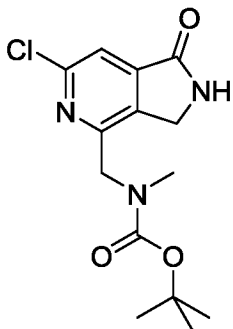
Стадія 7: 6-хлор-4-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (2g)



2g

2,0 М розчин літію боргідриду в ТГФ (8,8 мл, 17,7 ммоль) додавали до суспензії метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату (2f) (1,0 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (60 мл, 0,074 М) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім гасили водним розчином 1н. HCl (0,5 мл). Суміш розбавляли водою (100 мл) та екстрагували 20 % ізопропанолом в ДХМ (4 × 100 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (795 мг, 91 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05 (ш. с., 1H) 7,60 (с, 1H) 5,59 (т, J=5,93 Гц, 1H) 4,72 (д, J=5,75 Гц, 2H) 4,56 (с, 2H). m/z (APCI+) для (C₈H₇ClN₂O₂) 199,0 (M+H)⁺.

Стадія 8: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)(метил)карбамат (Проміжна сполука 2)



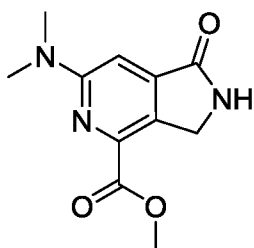
Проміжна сполука 2

Метансульфонілхлорид (0,04 мл, 0,483 ммоль) додавали до суспензії з 6-хлор-4-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (2g) (48,0 мг, 0,240 ммоль) в ДХМ (6,0 мл, 0,02 М) при 0 °С. Отриману в результаті суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Додавали 2 М розчин метиламіну в ТГФ (1,21 мл, 2,42 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Летку речовину видаляли при зниженому тиску, та залишок завантажували в ДХМ (6 мл). Додавали ди-трет-бутилдикарбонат (66,6 мг, 0,290 ммоль) та триетиламін (0,10 мл, 0,725 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш розбавляли водою (20 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (50-100 % етилацетат в гептані) з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (40 мг, 53 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (с, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,54 (ш. с., 2H), 2,94

(с, 3H), 1,50 (ш. с., 9H). m/z (APCI+) для (C₁₄H₁₈ClN₃O₃) 312,0 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 3: трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)(метил)карбамат

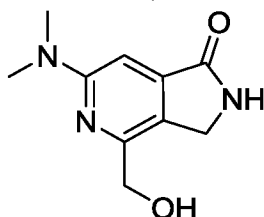
5 Стадія 1: метил 6-(диметиламіно)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилат (3a)



3a

Суміш з диметиламіну гідрохлориду (30,8 мг, 0,377 ммоль), триетиламіну (0,14 мл, 1,03 ммоль) та метил 6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату 2f (77,7 мг, 0,34 ммоль) в ДМФ (2 мл) нагрівали до 80 °С. Після струшування при такій температурі
10 протягом 24 год., реакція не завершилась. Додавали диметиламіну гідрохлориду (30,8 мг, 0,377 ммоль) та триметиламін (0,14 мл, 1,03 ммоль), та суміші давали перемішуватись при 80 °С протягом 24 год. Летку речовину видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували у воду (10 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (0-10 % метанол в ДХМ) з отриманням названої
15 сполуки у вигляді світло-коричневої олії (35 мг, 43 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,17 (с, 1H) 4,71 (с, 2H) 4,06 (с, 3H) 3,22 (с, 6H). m/z (APCI+) для (C₁₁H₁₃N₃O₃) 236,0 (M+H)⁺.

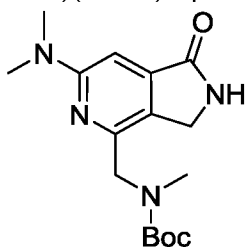
Стадія 2: 6-(диметиламіно)-4-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (3b)



3b

Літію боргідрид (0,27 мл, 0,536 ммоль, 2,0 М в ТГФ) додавали до розчину метил 6-(диметиламіно)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату (3a) (35 мг, 0,130 ммоль) в ТГФ (5,0 мл, 0,03 М) при 0 °С. Отриману в результаті суміш перемішували при 0 °С, потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. Суміш гасили водою (15 мл) та екстрагували 10 % метанолом в ДХМ (2 × 15 мл). Об'єднані органічні
25 шари сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (24 мг, 78 %), яка використовувалась без очистки. m/z (APCI+) для (C₁₀H₁₃N₃O₂) 208,1 (M+H)⁺.

Стадія 3: трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)(метил)карбамат (Проміжна сполука 3)



Boc

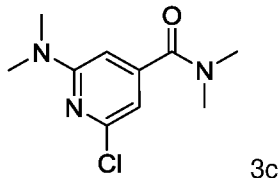
Проміжна сполука 3

До розчину 6-(диметиламіно)-4-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (3b) (24 мг, 0,120 ммоль) в ДХМ (16,0 мл) додавали триетиламін (0,08 мл, 0,579 ммоль) та метансульфонілхлорид (0,02 мл, 0,232 ммоль) при 0 °С Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., додавали 1 М розчин метиламіну в ТГФ (1,2 мл, 1,16 ммоль), та реакційну суміш
35 перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Летку речовину видаляли при зниженому тиску. Залишок завантажували в ДХМ (10 мл) та триетиламін (0,08 мл, 0,579 ммоль), та додавали ди-трет-бутил дикарбонат (39,1 мг, 0,174 ммоль). Отриману в результаті суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Суміш гасили водою (15 мл) та екстрагували 10 % метанолом в ДХМ (2 × 15 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над

безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (0-10 % метанол в ДХМ) з отриманням названої сполуки у вигляді білої піни (17 мг, 46 %). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,83 (с, 1H), 6,61-6,44 (м, 1H), 4,50 (ш.с., 2H), 4,41-4,31 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,97-2,89 (м, 3H), 1,51-1,39 (с, 9H). m/z (APCI+) для $(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3)$ 321,0 (M+H) $^+$.

Альтернативно, Проміжну сполуку 3 отримували наступним чином:

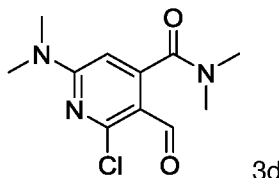
Стадія 1: 2-хлор-6-(диметиламіно)-N, N-диметилпіридин-4-карбоксамід (3c)



3c

В 3,0 л круглодонну колбу, в яку завантажено метил 2,6-дихлорпіридин-4-карбоксилат (58,0 г, 281 ммоль) в атмосфері N_2 додавали N,N-диметиламін (38,1 г, 845 ммоль) при 0-10 °С. Додавали ТГФ (200 мл). Розчин $i\text{-PrMgCl}$ (2,0 М в ТГФ, 352 мл, 704 ммоль) додавали протягом 3 год., підтримуючи температуру реакції при 0-10 °С. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 10 хв. при 0 °С та потім при 25 °С протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та гасили шляхом додавання холодного насиченого водного NH_4Cl (500 мл), підтримуючи температуру реакції <20 °С. Додавали EtOAc (500 мл), та шари розділяли. Водний шар екстрагували EtOAc (500 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Отриману в результаті олію завантажували в гептан (200 мл) та концентрували на роторному випарнику доку не утворювались тверді речовини. Суспензію перемішували протягом 0,5 год. та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали гексанами (3 × 50 мл). Відфільтрований корж суспендували в 1:20 EtOAc /петролейному ефірі (100 мл), та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали 1:20 EtOAc /петролейним ефіром (3 × 30 мл) та потім сушили в вакуумі з отриманням 2-хлор-6-(диметиламіно)-N, N-диметилпіридин-4-карбоксаміду (51 г, 80 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,49 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 3,13 – 3,09 (м, 9H), 2,98 (с, 3H); m/z (ESI+) для $(\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O})$, 227,9 (M+H) $^+$.

Стадія 2: 2-хлор-6-(диметиламіно)-3-форміл-N,N-диметилпіридин-4-карбоксамід (3d)

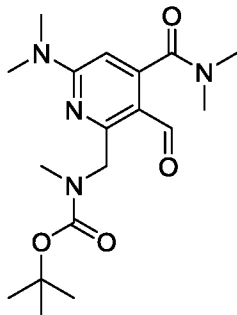


3d

Дане перетворення проводили в двох паралельних реакціях. В круглодонну колбу, яка містить ДМФ (250 мл), зі струшуванням, додавали POCl_3 (85,9 г, 560 ммоль) при 15-25 °С. Суміш перемішували при 15-25 °С протягом 15 хв., та потім додавали 2-хлор-6-(диметиламіно)-N,N-диметилпіридин-4-карбоксамід (25,5 г, 112 ммоль). Суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Дві реакції об'єднували, та потім гасили повільно виливаючи в холодну водну насичену Na_2CO_3 , підтримуючи рН ~9. Суміш екстрагували EtOAc (4 × 1,0 л). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (5 × 600 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Неочищений продукт об'єднували з двома додатковими реакціями протікають за ідентичним способом з 7,5 г та 5,0 г 2-хлор-6-(диметиламіно)-N,N-диметилпіридин-4-карбоксаміду. Матеріал завантажували в EtOAc (200 мл) та суспендували протягом 20 хв. Суспензію фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc (2 × 50 мл). Відфільтрований корж суспендували в 1:1 петролейний ефір/ EtOAc (80 мл) протягом 20 хв. Суспензію фільтрували, та відфільтрований корж промивали 1:1 петролейним ефіром/ EtOAc (60 мл). Відфільтрований корж сушили в вакуумі. Об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок суспендували в 1:1 петролейний ефір/ EtOAc (100 мл) протягом 30 хв. Суспензію фільтрували, та відфільтрований корж промивали 1:1 петролейним ефіром/ EtOAc (2 × 50 мл) та сушили в вакуумі. Об'єднані висушені тверді речовини суспендували в петролейному ефірі (200 мл) протягом 10 хв., та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали петролейним ефіром (100 мл) та потім концентрували в вакуумі. Об'єднаний фільтрат концентрували в вакуумі до ~50 мл та потім давали постояти протягом 2 днів. Отримані в

результаті тверді речовини збирали фільтрацією, та відфільтрований корж промивали 3:2 петролейним ефіром/EtOAc (2 × 50 мл). Тверді речовини об'єднували з отриманням 2-хлор-6-(диметиламіно)-3-форміл-N,N-диметилпіридин-4-карбоксаміду (52 г, 73 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,21 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 6,28 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,19 (с, 6H), 3,13 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$), 255,9 ($M+H$) $^+$.

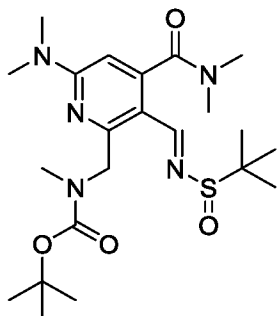
Стадія 3: трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-формілпіридин-2-іл]метил}метилкарбамат (3e)



3e

Суміш з трет-бутилдиметилкарбамату (3,41 г, 23,5 ммоль) та N, N, N, N-тетраметилендіаміну (3,27 г, 28,2 ммоль) в 135 мл ТГФ охолоджували до -55°C в атмосфері N_2 . Розчин $s\text{-BuLi}$ (1,4M в циклогексані, 20,1 мл, 28,2 ммоль) повільно додавали, підтримуючи розчин при температурі $<-52^\circ\text{C}$ (внутрішня). Суміш перемішували протягом додаткових 30 хв. при -55°C , та потім обробляли розчином ZnCl_2 (1,9 M в 2-метилтетрагідрофурані, 14,8 мл, 28,2 ммоль), підтримуючи температуру реакції $<-52^\circ\text{C}$. Розчин перемішували протягом додаткових 40 хв. до -55°C та потім нагрівали до кімнатної температури з отриманням розчину {[трет-бутоксикарбоніл](метил)аміно]метил}(хлоридо)цинку ($c=0,195\text{M}$). Частину попередньо утвореного розчину цинкату (90,2 мл, 17,6 ммоль) переносили у висушену в сушильній шафі 250 мл круглодонну колбу в атмосфері N_2 та концентрували насухо з отриманням білої піни. Колбу знову заповнювали N_2 . В окрему колбу завантажували 2-хлор-6-(диметиламіно)-3-форміл-N,N-диметилпіридин-4-карбоксамід (3,0 г, 10 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,858 г, 1,17 ммоль), 1,4-діоксан (50 мл) та H_2O (0,159 г, 8,8 ммоль). Суспензію переносили за допомогою канюлі в колбу, яка містить цинкат, та потім суміш перемішували при 80°C протягом 80 хв. РХ-МС показала утворення маси бажаного продукту з деяким залишковим вихідним матеріалом. Додавали додаткову аліквоту розчину {[трет-бутоксикарбоніл](метил)аміно]метил}(хлоридо)цинку (2,0 мл), та суміш перемішували при 80°C протягом 20 хв. Ніякого додаткового перетворення не спостерігалось. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та гасили шляхом додавання насиченого водного NH_4Cl (10 мл) та H_2O (20 мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 20 хв. та потім фільтрували через шар целіту. Фільтрат екстрагували EtOAc (4x). Об'єднані органічні фази сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (80 г SiO_2 , 0-100 % EtOAc/гептан. Отриману в результаті білу піну розтирали з MTBE та концентрували в вакуумі з отриманням трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-формілпіридин-2-іл]метил}метилкарбамату (3,8 г, 95 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,84 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,15 (с, 6H), 2,99 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 1,33 (д, $J=69,8$ Гц, 9H); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$), 365,3 ($M+H$) $^+$.

Стадія 4: трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-{(E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил}піридин-2-іл]метил}метилкарбамат (3f)

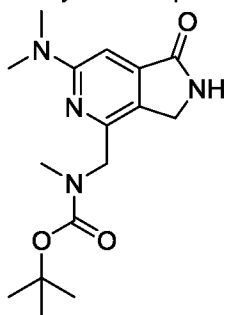


3f

До розчину трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-формілпіридин-2-іл]метил}метилкарбамату (3,0 г, 8,0 ммоль) та (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінаміду (1,2 г, 9,88 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали титану(IV) етоксид (5,63 г, 24,7 ммоль). Суміш перемішували

при 50 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ДХМ (50 мл), та гасили шляхом додавання насиченого водного NaHCO₃ (20 мл). Розчин інтенсивно перемішували протягом 20 хв. та потім фільтрували через шар целіту. Целіт промивали ДХМ (3 ×). Об'єднаний фільтрат сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (80 г SiO₂, 0-100 % EtOAc/гептан) з отриманням трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-((E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил}піридин-2-іл]метил}метилкарбамату (3,89 г, 97 % вихід) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,39 (с, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,77 – 4,55 (м, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,95 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 1,41 (с, 4H), 1,20 (с, 5H), 1,12 (с, 9H); m/z (ESI⁺) для (C₂₂H₃₇N₅O₄S), 468,4 (M+H)⁺.

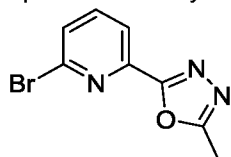
Стадія 5: трет-бутил {[6-(диметиламіно)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



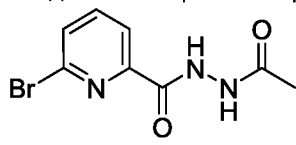
Проміжна сполука 3

В круглодонну колбу, в яку завантажено трет-бутил {[6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-((E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил}піридин-2-іл]метил}метилкарбамат (3,89, 8,32 ммоль) в атмосфері N₂, додавали ТГФ (42 мл). Суміш охолоджували до 0 °С та потім обробляли розчином LiBH₄ (2,0 М в ТГФ, 4,37 мл, 8,73 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., та потім додавали розчин NaOMe (25 % в MeOH, 17,1 мл, 74,9 ммоль) при такій самій температурі. Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Суміш розбавляли ДХМ та промивали насиченим водним NH₄Cl та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (80 г SiO₂, 0-100 % EtOAc/гептани) з отриманням Проміжної сполуки 3 (1,7 г, 64 % вихід) у вигляді безбарвної піни. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,42 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,06 (с, 6H), 2,86 (с, 3H), 1,36 (м, 9H); РХ-МС m/z (ESI⁺) для (C₁₆H₂₄N₄O₃), 321,2 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 4: 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин



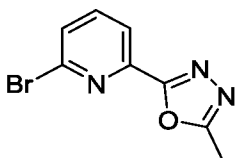
Стадія 1: N'-ацетил-6-бромпіридин-2-карбогідразид (4a)



4a

До розчину 6-бромпіридин-2-карбогідразиду (1a) (1,5 г, 6,94 ммоль) в ДХМ (23 мл) при 0 °С додавали TEA (1,4 мл, 10,4 ммоль) та ацетилхлорид (0,56 мл, 7,8 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 20 °С протягом 58 год. Реакційну суміш концентрували насухо, та залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 0-100 % етилацетат/петролейний ефір) з отриманням N'-ацетил-6-бромпіридин-2-карбогідразиду у вигляді білої твердої речовини (1,0 г, 56 %), ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,41 (д, J=1,6 Гц, 1H), 10,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,97 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 1,92 (с, 3H); m/z (ESI) для (C₈H₈BrN₃O₂), 257,9 (M+H)⁺.

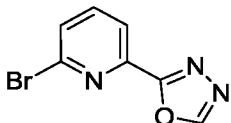
Стадія 2: 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин



Проміжна сполука 4

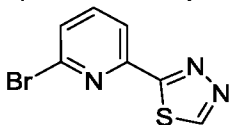
До розчину N'-ацетил-6-бромпіридин-2-карбогідрозиду (4a) (240 мг, 0,93 ммоль) в ДХМ (6 мл) та MeCN (6 мл) додавали TEA (0,78 мл, 5,6 ммоль) та п-толуолсульфоніл хлорид (195 мг, 1,0 ммоль). Отриманий в результаті розчин перемішували при 20 °С протягом 5 год. Реакційну суміш концентрували в вакуумі, та отриманий в результаті матеріал чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 0-10 % метанол/ДХМ) з отриманням 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридину у вигляді білої твердої речовини (80 мг, 36 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,00 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H); m/z (ESI) для (C₈H₆BrN₃O), 241,5 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 5: 2-бром-6-(1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин

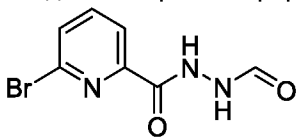


Розчин 6-бромпіридин-2-карбогідрозиду (1a) (1,0 г, 4,63 ммоль) in HC(OEt)₃ (4,0 мл) перемішували при 120 °С протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали HC(OEt)₃ (4,0 мл). Реакційній суміші давали перемішуватись при 140 °С протягом 3 год., потім при 135 °С протягом 16 год., 150 °С протягом 16 год., та 135 °С протягом 19 год. РХ-МС аналіз показав мінімальну кількість залишкового вихідного матеріалу з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:10 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням Проміжної сполуки 5 (400 мг, 38 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,05 – 7,98 (м, 1H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H); m/z (ESI) для (C₇H₄BrN₃O), 225,8, 227,8 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 6: 2-бром-6-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піридин



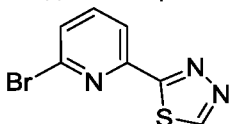
Стадія 1: 6-бром-N'-формілпіридин-2-карбогідрозид (6a)



6a

Чисту мурашину кислоту (3,2 г, 69,4 ммоль) додавали до Ac₂O (5,9 г, 57,9 ммоль) в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 60 °С протягом 1 год. та потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали ТГФ (20,0 мл). Розчин переносили до розчину 6-бромпіридин-2-карбогідрозиду (1a) (5,0 г, 23,1 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 15 °С протягом 3 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок суспендували в ДХМ (50 мл), та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали ДХМ (50 мл) та сушили в вакуумі з отриманням 6-бром-N'-формілпіридин-2-карбогідрозиду (6a) (3,7 г, 65 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (с, 2H), 8,13 – 8,00 (м, 2H), 7,98 – 7,90 (м, 1H), 7,86 (дд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H); m/z (ESI) для (C₇H₆BrN₃O₂), 245,7 (M+H)⁺.

Стадія 2: 2-бром-6-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піридин

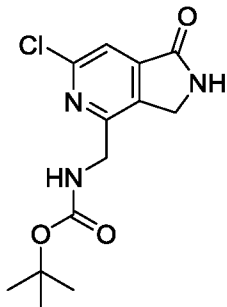


Проміжна сполука 6

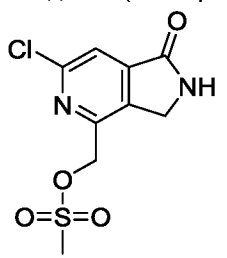
До розчину 6-бром-N'-формілпіридин-2-карбогідрозиду (6a) (4,2 г, 17,4 ммоль) в ксилолах (420 мл) додавали фосфору пентасульфід (2,3 г, 10,4 ммоль). Суміш перемішували при 140 °С протягом 45 хв. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:1 петролейний ефір/EtOAc). Продукт знову чистили з

використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:3 EtOAc/петролейному ефірі) з отриманням Проміжної сполуки 6 (587 мг, 14 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,75 (с, 1H), 8,32 (дд, $J=7,7$, 0,9 Гц, 1H), 8,03 – 7,97 (м, 1H), 7,86 (дд, $J=7,9$, 0,9 Гц, 1H); m/z (ESI) для ($\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{S}$), 243,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

5 Проміжна сполука 7: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат



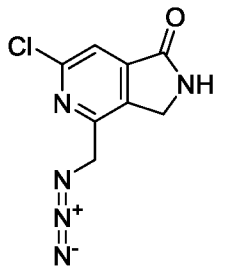
Стадія 1: (6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил метансульфонат (7a)



7a

10 Розчин 6-хлор-4-(гідроксиметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (2,0 г, 10,1 ммоль) та TEA (3,1 мг, 30,2 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) в атмосфері N_2 охолоджували до 0 °C та потім по краплям обробляли MsCl (1,73 г, 15,1 ммоль). Суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (150 мл). Суміш промивали H_2O (50 мл), насиченим водним NaHCO_3 (50 мл), та насиченим сольовим розчином (2 × 50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували з отриманням (6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метилметансульфонату (2,0 г, 72 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини. m/z (ESI+) для ($\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$), 276,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

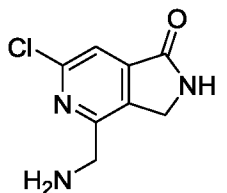
Стадія 2: 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (7b)



7b

20 Розчин (6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метилметансульфонату (2,0 г, 7,23 ммоль), 18-краун-6 (191 мг, 0,723 ммоль), та NaN_3 (705 мг, 10,8 ммоль) в MeCN (70 мл) перемішували при 10 °C протягом 20 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш розбавляли H_2O (50 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували з отриманням 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (1,62 г, >99 % вихід) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. m/z (ESI+) для ($\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}$), 223,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 3: 4-(амінометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (7c)

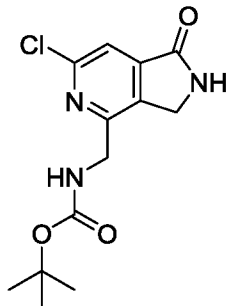


7c

30 Розчин 4-(азидометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (1,62 г, 7,23 ммоль)

та PPh_3 (2,84 мг, 10,8 ммоль) в суміші з ТГФ (40,0 мл) та H_2O (4,0 мл) перемішували при 20 °С протягом 6 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Додавали розчин HCl (4,0 М в EtOAc , 50 мл), та суміш екстрагували H_2O (2 × 30 мл). Об'єднані водні шари підлучнювали твердим NaHCO_3 до рН ~8 з отриманням водного розчину 4-(амінометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (с ~ 0,12 М, 60 мл), який завантажували безпосередньо на наступну стадію.

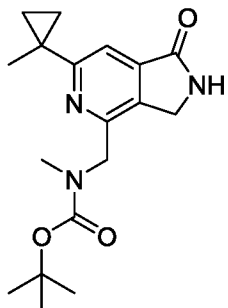
Стадія 4: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат



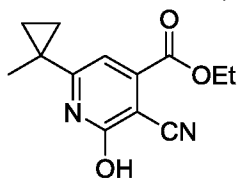
Проміжна сполука 7

До розчину 4-(амінометил)-6-хлор-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (0,12 М у водному NaHCO_3 , 25 мл) додавали ТЕА (620 мг, 6,03 ммоль) та ДХМ (10 мл). Суміш охолоджували до 10 °С, та додавали Woc_2O (790 мг, 3,62 ммоль). Суміш перемішували при 15 °С протягом 1,5 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Суміш розбавляли ДХМ (50 мл) та промивали H_2O (25 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок розбавляли ДХМ (5 мл). Додавали петролейний ефір (15 мл), та суміш перемішували при 10 °С протягом 15 хв. з отриманням суспензії. Тверді речовини збирали фільтрацією, та відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 7 (809 мг, 90 % вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,08 (с, 1Н), 7,62 (с, 1Н), 7,50 (ш.т., $J=6,0$ Гц, 1Н), 4,46 (с, 2Н), 4,34 (д, $J=6,0$ Гц, 2Н), 1,40 (с, 9Н); m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$), 197,9 (М- $\text{Woc}+\text{H}$)+.

Проміжна сполука 8: трет-бутил метил{[6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}карбамат



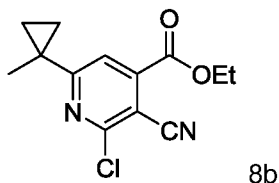
Стадія 1: етил 3-ціано-2-гідрокси-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилат (8a)



8a

Суміш з 2-ціаноацетаміду (10,0 г, 119 ммоль) та ТЕА (12,0 г, 119 ммоль) в EtOH (50 мл) нагрівали до 65 °С (внутрішня) доки тверді речовини не розчинилися, та потім додавали етил 3-(1-метилциклопропіл)-3-оксопропаноат (24,6 г, 124 ммоль). Суміш перемішували при 65 °С протягом 2 год. ТШХ аналіз (1:10 EtOAc /петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 10 °С. Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали МТВЕ (3 × 10 мл) та сушили в вакуумі. Фільтрат концентрували насухо. Залишок розбавляли EtOH (10 мл), та додавали МТВЕ (30 мл). Отримані в результаті тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали EtOH (5 мл) та МТВЕ (2 × 10 мл) та сушили в вакуумі. Тверді речовини об'єднували з отриманням етил 3-ціано-2-гідрокси-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилату (25,0 г, 85 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,74 (ш.с., 1Н), 6,63 (ш.с., 1Н), 4,36 (кв., $J=7,1$ Гц, 2Н), 1,45 – 1,27 (м, 6Н), 1,16 – 1,06 (м, 2Н), 0,92 – 0,75 (м, 2Н).

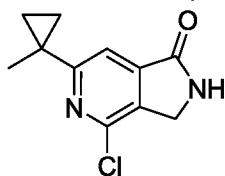
Стадія 2: етил 2-хлор-3-ціано-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилат (8b)



8b

До розчину етил 3-ціано-2-гідрокси-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилату (24,0 г, 97,5 ммоль) в MeCN (487 мл) по краплям додавали POCl₃ (74,7 г, 487 ммоль) при 30 °C. Суміш перемішували при 65 °C протягом 60 год. ТШХ аналіз (EtOAc) показав витрачення вихідної речовини. Розчин концентрували для видалення залишкового POCl₃. Залишок виливали на кригу та підлужнювали NaHCO₃ до pH ~ 8. Суміш екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (1:10 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням етил 2-хлор-3-ціано-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилату (21,9 г, 85 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,79 (с, 1H), 4,50 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,55 (с, 3H), 1,50 – 1,40 (м, 5H), 1,03 (кв., J=3,9 Гц, 2H); m/z (ESI+) для (C₁₃H₁₃ClN₂O₂), 264,9 (M+H)⁺.

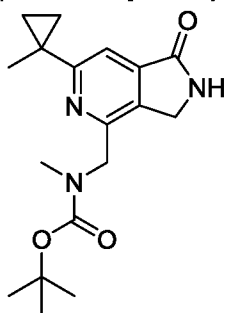
Стадія 3: 4-хлор-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он (8c)



8c

До розчину етил 2-хлор-3-ціано-6-(1-метилциклопропіл)піридин-4-карбоксилату (2,5 г, 9,44 ммоль) в EtOH (500 мл) додавали Ni Ренея (2,0 г, 34,1 ммоль). Чорну суміш перемішували при 30 °C в атмосфері H₂ при 30 фунт/кв. дюйм протягом 48 год. ТШХ аналіз (1:10 EtOAc/петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Суміш фільтрували через шар целіту. Відфільтрований корж промивали MeOH (250 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок суспендували в EtOAc (5 мл) протягом 20 хв., та суспензію фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc (2 мл) та сушили в вакуумі з отриманням 4-хлор-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (1,1 г, 52 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (ш.с., 1H), 7,23 – 7,05 (м, 1H), 4,56 – 4,34 (м, 2H), 1,55 (ш.с., 3H), 1,39 – 1,11 (м, 2H), 0,99 – 0,66 (м, 2H); m/z (ESI+) для (C₁₁H₁₁ClN₂O), 222,8 (M+H)⁺.

Стадія 4: трет-бутил метил[6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}карбамат

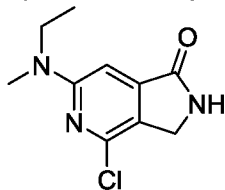


Проміжна сполука 8

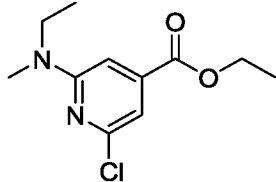
Суміш з 4-хлор-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (1,0 г, 4,49 ммоль), натрію [(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]ацетату (1,9 г, 8,98 ммоль), NiCl₂·диметоксидану (197 мг, 0,898 ммоль), піридин-2-іл-N-ціаноамідину (131 мг, 0,898 ммоль), та іридію(III) біс[2-(2,4-дифторфеніл)-5-метилпіридин-N, C₂₀]-4,40-ди-трет-бутил-2,20-біпіридин гексафторфосфат (22,8 мг, 0,0225 ммоль) в ДМФ (135 мл) відкачували та знову заповнювали N₂ (3х). Суміш опромінювали двома 72 Вт LED з пурпурними смугами з потоком (8 мл/хв.) при температурі навколишнього середовища протягом 7 год. з охолодженням вентилятором. Суміш додатково опромінювали одним 72 Вт LED з пурпурною смугою з потоком (3 мл/хв.) протягом 16 год. з охолодженням вентилятором. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (5 г SiO₂, 30-80 % EtOAc/петролейний ефір) з отриманням Проміжної сполуки 8 (856 мг, 58 % вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (ш.с., 1H), 7,45 (с, 1H), 4,59 – 4,40 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,84 (с, 3H), 1,52 (с,

3H), 1,47 – 1,31 (м, 5H), 1,31 – 1,10 (м, 6H), 0,86 – 0,81 (м, 2H); m/z (ESI+) для (C₁₈H₂₅N₃O₃), 332,1 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 9: 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



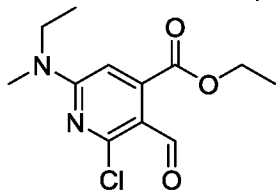
5 Стадія 1: етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]піридин-4-карбоксилат (9a)



9a

Розчин етил 2,6-дихлорпіридин-4-карбоксилату (1,61 г, 7,34 ммоль) та N-метилетанаміну (1,30 г, 22,0 ммоль) в ДМФ (3,0 мл) перемішували при 80 °С протягом 3 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (12 г SiO₂, 0-100 % EtOAc/гептан) з отриманням етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]піридин-4-карбоксилату (1,65 г, 93 % вихід) у вигляді безбарвної олії. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,03 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,96 (д, J=0,9 Гц, 1H), 4,39 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,61 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,09 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₁₁H₁₅ClN₂O₂), 243,1 (M+H)⁺.

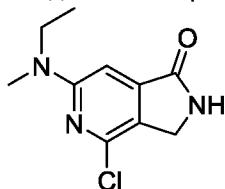
15 Стадія 2: етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]-3-формілпіридин-4-карбоксилат (9b)



9b

До ДМФ (508 мг, 6,95 ммоль), в атмосфері N₂, додавали POCl₃ (800 мг, 5,22 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хв., та потім додавали розчин етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]піридин-4-карбоксилату (1,65 г, 6,39 ммоль) в ДХМ (25,5 мл). Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 20 год. в атмосфері N₂. Суміш охолоджували до кімнатної температури, та гасили, виливаючи повільно у водний насичений NaHCO₃ (100 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв. та потім екстрагували EtOAc (2 × 80 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (24 г SiO₂, 0-100 % EtOAc/гептан) з отриманням етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]-3-формілпіридин-4-карбоксилату (1,51 г, 82 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,17 (с, 1H) 6,37 (с, 1H) 4,43 (кв., J=7,09 Гц, 2H) 3,67 (ш. д., J=4,03 Гц, 2H) 3,16 (д, J=9,29 Гц, 3H) 1,39 (т, J=7,15 Гц, 3H) 1,23 (т, J=7,09 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₁₂H₁₅ClN₂O₃), 271,1 (M+H)⁺.

25 Стадія 3: 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он

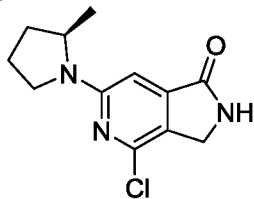


30 Проміжна сполука 9

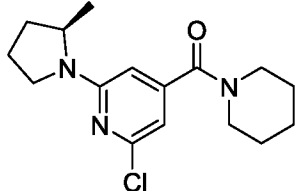
Суміш з етил 2-хлор-6-[етил(метил)аміно]-3-формілпіридин-4-карбоксилату (1,33 г, 4,91 ммоль) та розчину NH₃ (7,0 н. в MeOH, 7,01 мл, 49,1 ммоль) перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі. Суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в ДХМ (10,0 мл), та додавали ТФО (5,59 г, 49,1 ммоль) та Et₃SiH (1,14 г, 1,57 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хв. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в ДХМ (100 мл) та промивали насиченим водним NaHCO₃. Водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували з отриманням Проміжної сполуки 9 (823 мг, 74 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,82 (с, 1H) 6,41 (ш.с., 1H) 4,37 (с, 2H) 3,63 (кв., J=7,09 Гц, 2H) 3,10 (с,

3H) 1,19 (т, J=7,09 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₁₀H₁₂ClN₃O), 226,1 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 10: 4-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-он



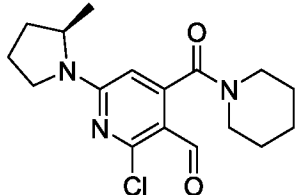
5 Стадія 1: {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]піридин-4-іл}(піперидин-1-іл)метанон (10a)



10a

Розчин (2,6-дихлорпіридин-4-іл)(піперидин-1-іл)метанону (600 мг, 2,32 ммоль) та (2R)-2-метилпіролідинілу (591 мг, 6,95 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) перемішували при 100 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H₂O, та екстрагували ДХМ (3 ×). Об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (24 г SiO₂, 0-20 % EtOAc/гептан) з отриманням {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]піридин-4-іл}(піперидин-1-іл)метанону (664 мг, 93 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,44 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,21 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,12 (кв., J=7,1 Гц, 1H), 3,72 – 3,62 (м, 2H), 3,54 (ддд, J=10,5, 7,6, 2,9 Гц, 1H), 3,40 – 3,28 (м, 2H), 2,10 – 2,04 (м, 2H), 1,75 – 1,62 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,3 Гц, 2H); m/z (APCI+) для (C₁₆H₂₂ClN₃O), 308,2 (M+H)⁺.

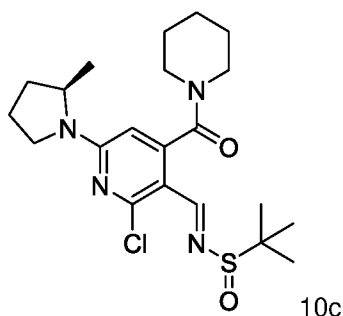
Стадія 2: 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-карбальдегід (10b)



10b

До розчину ДМФ (473 мг, 6,47 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) додавали POCl₃ (992 мг, 6,47 ммоль). Суміш перемішували протягом 10 хв., та потім додавали розчин {2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]піридин-4-іл}(піперидин-1-іл)метанону (664 мг, 2,16 ммоль) в ДХМ (3,0 мл). Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 15 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо та повільно виливали в насичений водний NaHCO₃ (30 мл). Суміш екстрагували ДХМ (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (24 г SiO₂, 0-40 % EtOAc/гептан) з отриманням 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-карбальдегіду (568 мг, 78 % вихід). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (с, 1H), 5,99 (с, 1H), 4,13 – 4,65 (м, 1H), 3,68 – 3,83 (м, 1H), 3,55 – 3,68 (м, 2H), 3,35 – 3,55 (м, 1H), 2,98 – 3,20 (м, 2H), 1,88 – 2,17 (м, 3H), 1,71 – 1,83 (м, 2H), 1,55 – 1,67 (м, 3H), 1,46 – 1,55 (м, 1H), 1,31 – 1,42 (м, 1H), 1,17 – 1,26 (м, 3H); m/z (APCI+) для (C₁₇H₂₂ClN₃O₂), 336,1 (M+H)⁺.

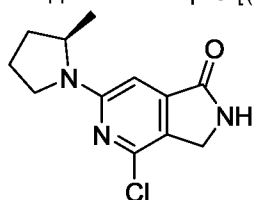
Стадія 3: N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл}метиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамід (10c)



10c

Суміш з 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-карбальдегіду (432 мг, 1,29 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамиду (187 мг, 1,54 ммоль), та титану(IV) етоксиду (880 мг, 3,86 ммоль) в ТГФ (10,0 мл) перемішували при 45 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав ~25 % залишкового вихідного матеріалу. Додавали додаткові партії (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінамиду (62,4 мг, 0,515 ммоль), та титану(IV) етоксиду (293 мг, 1,29 ммоль), та суміш перемішували при 50 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш розбавляли ДХМ та промивали NaHCO_3 та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували з отриманням N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл}метиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамиду (495 мг, 88 % вихід) у вигляді білої смоли, яку завантажували без додаткової очистки. m/z (APCI+) для $(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S})$, 440,2 (M+H)⁺.

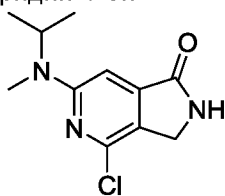
Стадія 4: 4-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-он



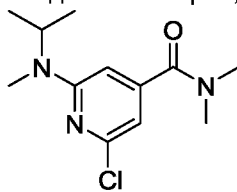
Проміжна сполука 10

Розчин N-[(E)-{2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-іл}метиліден]-2-метилпропан-2-сульфінамиду (495 мг, 1,13 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) охолоджували до 0 °С та потім додавали розчин LiBH_4 (2,0 М в ТГФ, 620 мл, 1,24 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год., та потім додавали розчин NaOMe (25 % в MeOH , 2,5 мл, 10,1 ммоль). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та потім перемішували протягом 16 год. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (60 мл) та промивали насиченим водним NH_4Cl (60 мл) та насиченим сольовим розчином (60 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (24 г SiO_2 , 50-100 % EtOAc /гептан) з отриманням Проміжної сполуки 10 (199 мг, 70 % вихід) у вигляді безбарвної піни. ^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,68 (с, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,21 – 4,14 (м, 1H), 3,58 (ddd, $J=10,5, 7,6, 2,8$ Гц, 1H), 3,39 (кв., $J=8,9$ Гц, 1H), 2,13 – 1,97 (м, 2H), 1,75 (дт, $J=5,2, 2,6$ Гц, 1H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). Один атом водню, як передбачається, перекривається з піком води; m/z (APCI+) для $(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O})$, 252,3 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 11: 4-хлор-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксамід (11a)



Стадія 1: 2-хлор-N, N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксамід (11a)

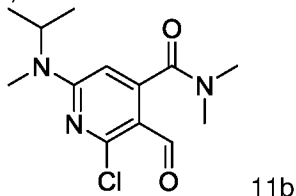


11a

Суміш з 2,6-дихлор-N, N-диметилпіридин-4-карбоксаміду (30,0 г, 137 ммоль) та N-метилпропан-2-аміну (50,1 г, 685 ммоль) в MeCN (120 мл) розподіляли між трьома

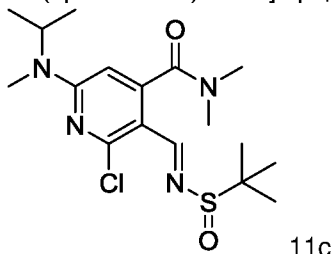
герметичними реакційними ємностями, та кожну перемішували при 100 °С протягом 60 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційні суміші об'єднували та концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням 2-хлор-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксаміду (30,5 г, 87 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 6,45 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,31 (д, J=1,0 Гц, 1H), 4,82 (п, J=6,8 Гц, 1H), 3,08 (с, 3H), 2,97 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 1,16 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ESI⁺) для (C₁₂H₁₈ClN₃O), 255,9 (M+H)⁺.

Стадія 2: 2-хлор-3-форміл-N, N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксамід (11b)



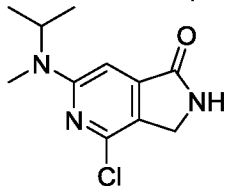
До розчину ДМФ (21,9 г, 299 ммоль) в ДХЕ (120 мл) по краплям додавали POCl₃ (45,9 г, 299 ммоль) при 5-15 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв., та додавали 2-хлор-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксамід (25,5 г, 99,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали по краплям до насиченого водного Na₂CO₃ (900 мл). Суміш екстрагували ДХМ (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 × 500 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням 2-хлор-3-форміл-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксаміду (23,7 г, 84 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,19 (с, 1H), 6,25 (ш.с., 1H), 3,12 (с, 3H), 3,02 – 2,85 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 1,22 (ш. д., J=6,5 Гц, 6H); m/z (ESI⁺) для (C₁₃H₁₈ClN₃O₂), 283,9 (M+H)⁺.

Стадія 3: 2-хлор-N, N-диметил-3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксамід (11c)



Суміш з 2-хлор-3-форміл-N,N-диметил-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксаміду (23,7 г, 83,5 ммоль), (R)-(+)-2-метил-2-пропансульфінаміду (12,1 г, 100 ммоль), та титану(IV) етоксиду (38,1 г, 167 ммоль) в ТГФ (250 мл) перемішували при 50 °С протягом 20 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок перемішували з насиченим водним NaHCO₃ (300 мл) протягом 30 хв. Суміш фільтрували. Відфільтрований корж промивали H₂O (3 × 80 мл) та петролейним ефіром (3 × 50 мл) та сушили в вакуумі з отриманням 2-хлор-N,N-диметил-3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксаміду (32,3 г, >99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,36 – 5,10 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,54 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,49 (с, 9H); m/z (ESI⁺) для (C₁₇H₂₇ClN₄O₂S), 387,2 (M+H)⁺.

Стадія 4: 4-хлор-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он

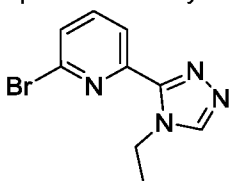


Проміжна сполука 11

Розчин 2-хлор-N,N-диметил-3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]піридин-4-карбоксаміду (32,3 г, 83,5 ммоль) в ТГФ (200 мл)

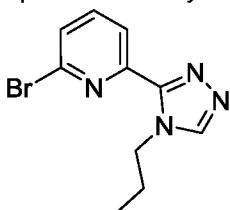
охолоджували до 0 °С, та додавали LiBH₄ (1,82 г, 83,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Додавали NaOMe (165 г, 919 ммоль), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок розчиняли в ДХМ (300 мл) та промивали H₂O (500 мл). Водний шар екстрагували ДХМ (2 × 300 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Тверду речовину суспендували в суміші з ДХМ (50 мл) та петролейного ефіру (120 мл) протягом 30 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 11 (11,3 г, 56 % вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,19 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,82 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,35 (д, J=1,2 Гц, 2H), 2,88 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C₁₁H₁₄ClN₃O), 239,9 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 12: 2-бром-6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



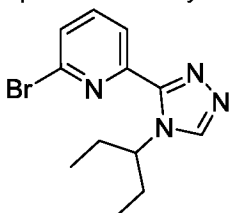
В колбу завантажували N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N диметилгідразоноформамід (2,0 г, 7,4 ммоль), етиламін (0,5 мл, 333 мг, 7,4 ммоль), оцтову кислоту (3 мл) та MeCN (15 мл, 0,5 М). Розчин нагрівали протягом 16 год. при 95 °С. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл) та H₂O (10 мл). Твердий K₂CO₃ додавали доки рН водного шару не становив ~рН 8. Шари розділяли, та водний шар екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували насухо. Залишок суспендували в EtOAc (0,3 мл) та петролейному ефірі (3 мл) протягом 5 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією з отриманням Проміжної сполуки 12 (1,5 г, 80 %) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,19 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 7,99 – 7,90 (м, 1H), 7,79 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 4,47 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,2 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₉H₉BrN₄), 252,7 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 13: 2-бром-6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



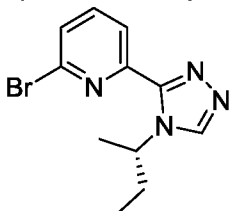
Суміш з N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідразоноформаміду (1b) (29,0 г, 106,8 ммоль) та пропан-1-аміну (31,6 г, 534 ммоль) в MeCN (440 мл) та оцтової кислоти (110 мл) перемішували при 95 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок завантажували в H₂O (50 мл) та підлучнювали до рН ~9 1 н. NaOH (~500 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок суспендували EtOAc (50 мл) протягом 10 хв., та тверду речовину збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали петролейним ефіром (2 × 50 мл) та сушили в вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 13 (21,0 г, 74 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,20 (дд, J=0,7, 7,8 Гц, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,78 (дд, J=0,7, 8,0 Гц, 1H), 4,45 – 4,36 (м, 2H), 1,77 (сикс., J=7,4 Гц, 2H), 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI+) для (C₁₀H₁₁BrN₄), 266,7 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 14: 2-бром-6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин



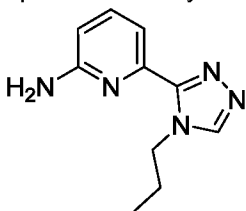
Суміш з N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідразоноформаміду (1b) (3,10 г, 11,4 ммоль) та пентан-3-аміну (2,99 г, 34,4 ммоль) в MeCN (24 мл) та оцтовій кислоті (6 мл) перемішували при 95 °C протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Розчин концентрували насухо. Залишок завантажували в EtOAc (100 мл) та промивали з насиченим водним NaHCO₃ (50 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:1 ДХМ/EtOAc) з отриманням Проміжної сполуки 14 (2,3 г, 68 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,16 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,98 – 7,92 (м, 1H), 7,78 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,01 (тт, J=8,5, 5,8 Гц, 1H), 1,85 (ддт, J=14,1, 8,5, 7,2 Гц, 4H), 0,73 (т, J=7,4 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C₁₂H₁₅BrN₄), 295,0 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 15: 2-бром-6-{4-[(2S)-бутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин

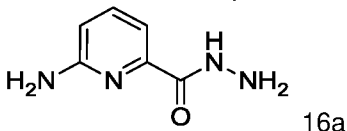


Суміш з N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідразоноформаміду (1b) (4,40 г, 16,2 ммоль) та (2S)-бутан-2-аміну (1,25 г, 17,0 ммоль) в MeCN (100 мл) та оцтовій кислоті (25 мл) перемішували при 90 °C протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Розчин концентрували насухо. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) та Na₂CO₃ (50 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (120 г SiO₂, 1-5 % MeOH/EtOAc) з отриманням Проміжної сполуки 15 (3,0 г, 66 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,33 (с, 1H), 8,30 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,72 – 7,67 (м, 1H), 7,53 (дд, J=7,9, 0,9 Гц, 1H), 5,42 (г, J=6,9 Гц, 1H), 1,87 (ддкв, J=30,1, 14,1, 7,2 Гц, 2H), 1,56 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI+) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 282,8 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 16: 6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-амін

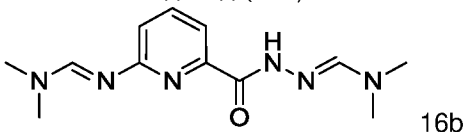


Стадія 1: 6-амінопіридин-2-карбогідрозид (16a)



До розчину метил 6-амінопіридин-2-карбоксилату (100 г, 657 ммоль) в MeOH (1,0 L) додавали N₂H₄·H₂O (69,7 г, 1,18 моль). Суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 5 год. Утворювались значні кількості білого осаду. ТШХ аналіз (1:10 MeOH/ДХМ) показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc (3 × 100 мл) та сушили в вакуумі з отриманням 6-амінопіридин-2-карбогідрозиду (95,4 г, 95 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (с, 1H), 7,53 – 7,46 (м, 1H), 7,08 (дд, J=7,3, 0,9 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,45 (д, J=4,7 Гц, 2H); m/z (ESI) для (C₆H₈N₄O), 152,8 (M+H)⁺.

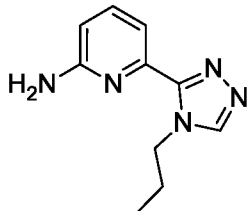
Стадія 2: N'-{(2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкарбоніл}піридин-2-іл)-N,N-диметилметанімідамід (16b)



Суміш з 6-амінопіридин-2-карбогідрозиду (95,4 г, 627 ммоль) в N,N-диметилдиметоксиметиламіні (500 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 год. ТШХ аналіз (1:10 MeOH/ДХМ) показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок суспендували в суміші з EtOAc (100 мл) та

петролейного ефіру (200 мл) при 15 °С протягом 5 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією, та відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням N'-(6-((2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкарбоніл}піридин-2-іл)-N,N-диметилметанімідаміду (156 г, 95 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 9,94 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,77 (дд, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 7,69 – 7,62 (м, 1H), 7,03 (дд, J=8,1, 0,9 Гц, 1H), 3,11 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,95 (с, 6H); m/z (ESI) для (C₁₂H₁₈N₆O), 263,0 (M+H)⁺.

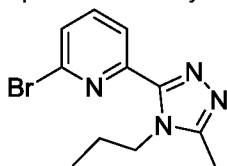
Стадія 3: 6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-амін



Проміжна сполука 16

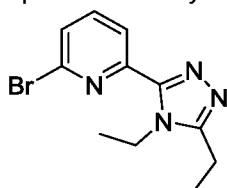
До розчину N'-(6-((2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкарбоніл}піридин-2-іл)-N,N-диметилметанімідаміду (100 г, 381 ммоль) в PhMe (800 мл) додавали пропан-1-амін (113 г, 1,91 моль) та оцтову кислоту (160 г, 2,67 моль). Суміш перемішували при 90-100 °С (внутрішня) протягом 24 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Суміш регулювали до рН ~10-11 додаванням 50 % водного NaOH та потім промивали H₂O. Водний шар екстрагували 5:1 ДХМ/ТГФ (3 ×). Об'єднані органічні шари концентрували насухо. Залишок концентрували EtOAc (3 ×). Тверді речовини суспендували в 1:2 EtOAc/гептани протягом 30 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням Проміжної сполуки 16 (25,6 г, 76 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 7,53 – 7,47 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,48 (т, J=7,2 Гц, 2H), 1,67 (г, J=7,4 Гц, 2H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI) для (C₁₀H₁₃N₅), 204,2 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 17: 2-бром-6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

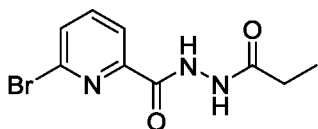


Дане перетворення здійснювали в 5 паралельних партіях. Піридин (20,0 мл) охолоджували на крижаній бані до 0 °С. ТФО (950 мг, 8,33 ммоль), пропан-1-амін (1,48 г, 25,0 ммоль), та 2-бром-6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин (Проміжна сполука 4) (2,00 г, 8,33 ммоль) додавали послідовно. Суміш герметизували та перемішували при 100 °С протягом 3,5 днів з додаванням ще пропан-1-аміну (1,48 г, 25,0 ммоль) до реакційної суміші через 1,5 та 2,5 дня, відповідно. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Паралельні реакції об'єднували та концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 0-100 % EtOAc/петролейному ефірі). Бажані фракції знову чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою YMC Triart C18 (250 × 50 мм, 7 мкм - розмір частинок), яку елюювали 30-70 % MeCN/H₂O (+0,225 % мурашиної кислоти) зі швидкістю потоку 25 мл/хв. Бажані фракції підлучнювали шляхом додавання насиченого водного NaHCO₃ до рН ~8. Розчин концентрували для видалення MeCN та потім екстрагували ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували з отриманням Проміжної сполуки 17 (6,11 г, 52 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 – 8,24 (м, 1H), 7,70 – 7,63 (м, 1H), 7,51 – 7,47 (м, 1H), 4,40 – 4,32 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,86 – 1,74 (м, 2H), 1,00 (тд, J=7,4, 2,9 Гц, 3H). m/z (ESI⁺) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 282,9 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 18: 2-бром-6-(4,5-діетил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

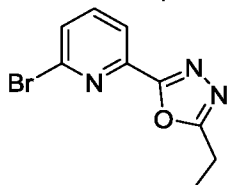


Стадія 1: 6-бром-N'-пропаноїлпіридин-2-карбогідрозид



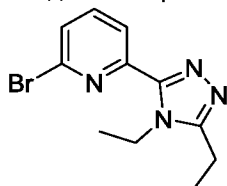
До перемішуваної суміші з 6-бромпіридин-2-карбогідрозиду (Проміжна сполука 1а) (3,00 г, 13,9 ммоль) в ДХМ (46,3 мл) при 0 °С додавали ТЕА (2,11 г, 20,8 ммоль) та пропаноїлхлорид (1,35 г, 15,7 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв., та потім при 20 °С протягом 16 год. ТШХ аналіз (1:1 EtOAc/петролейний ефір) показав залишковий вихідний матеріал. Суміш охолоджували до 0 °С, та додавали додатковий ТЕА (2,11 г, 20,8 ммоль) та пропаноїлхлорид (1,45 г, 15,7 ммоль). Суміш перемішували при 0 °С протягом 20 хв. та потім при 20 °С протягом 16 год. ТШХ аналіз (1:1 EtOAc/петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Реакцію гасили шляхом додавання H₂O (60 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Неочищену речовину суспендували в EtOAc (10 мл) та петролейному ефірі (30 мл) протягом 10 хв. при 20 °С. Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили в вакуумі з отриманням 6-бром-N'-пропаноїлпіридин-2-карбогідрозиду (3,0 г, 79 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,96 (ш.д., J=5,4 Гц, 1H), 8,36 (ш.д., J=5,4 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,47 – 7,70 (м, 1H), 7,65 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 2,38 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,25 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Стадія 2: 2-бром-6-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин



До перемішуваного розчину 6-бром-N'-пропаноїлпіридин-2-карбогідрозиду (3,00 г, 11,0 ммоль) в ДХМ (50,0 мл) та MeCN (50,0 мл) додавали ТЕА (6,69 г, 66,2 ммоль) та п-толуолсульфонілхлорид (2,31 г, 12,1 ммоль). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 60 год. ТШХ аналіз (EtOAc) показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в H₂O (50 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Неочищену речовину суспендували в EtOAc (3 мл) та петролейному ефірі (6 мл) при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили в вакуумі з отриманням 2-бром-6-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридину (1,34 г, 48 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,80 – 7,68 (м, 1H), 7,64 (дд, J=8,0, 0,9 Гц, 1H), 3,00 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,46 (т, J=7,6 Гц, 3H). m/z (ESI⁺) для (C₉H₈BrN₃O), 256,0 (M+H)⁺.

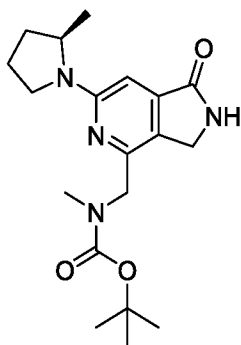
Стадія 3: 2-бром-6-(4,5-діетил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



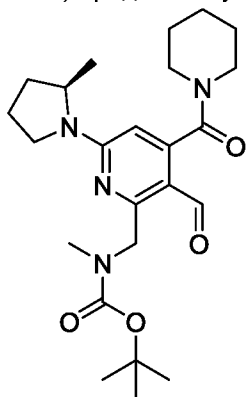
Проміжна сполука 18

Піридин (8,0 мл) охолоджували на крижаній бані до 0 °С. ТФО (301 мг, 2,64 ммоль), 2-бром-6-(5-етил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин (670 мг, 2,64 ммоль), та етиламін (476 мг, 10,5 ммоль) додавали послідовно. Суміш перемішували при 95 °С протягом 20 год., та потім при 100 °С протягом 7 год. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням Проміжної сполуки 18 (500 мг, 67 % вихід) у вигляді жовтої смоли. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (дд, J=7,8, 0,9 Гц, 1H), 7,71 – 7,62 (м, 1H), 7,61 – 7,37 (м, 1H), 4,47 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 2,84 (кв., J=7,6 Гц, 2H), 1,57 – 1,34 (м, 6H). m/z (ESI⁺) для (C₁₁H₁₃BrN₄), 280,7 (M+H)⁺.

Проміжна сполука 19: трет-бутил метил({6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-4-іл}метил)карбамат

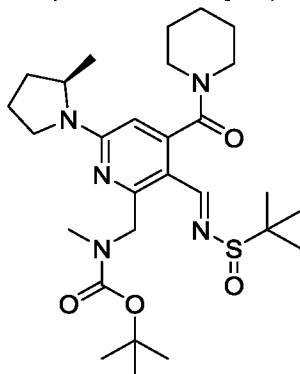


Стадія 1: трет-бутил ((3-форміл-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метил)метилкарбамат



5 Розчин 2-хлор-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-карбальдегіду (Проміжна сполука 10b) (600 мг, 1,79 ммоль) та $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (261 мг, 0,357 ммоль) в 1,4-діоксані (25,0 мл) барботували N_2 протягом 5 хв. та потім нагрівали до 80 °C. Розчин
10 {{{трет-бутоксикарбоніл}(метил)аміно}метил}(хлоридо)цинку (0,158 М в ТГФ, 39,6 мл) додавали при 80 °C, та суміш перемішували протягом додаткових 35 хв. при такій самій температурі. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Суміш охолоджували до 30 °C та фільтрували через целіт. Відфільтрований корж промивали ДХМ (5 × 10 мл), та фільтрат концентрували насухо. Залишок об'єднували з неочищеною речовиною, отриманою з паралельної реакції, яка протікала за таким самим способом зі 100 мг 2-хлор-6-
15 [(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-3-карбальдегіду. Суміш чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:1 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням трет-бутил
20 ((3-форміл-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метил)метилкарбамату (900 мг, 97 % вихід) у вигляді жовтої смоли. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,84 (с, 1H), 6,40 – 6,06 (м, 1H), 4,91 – 4,45 (м, 2H), 4,52 – 3,92 (м, 1H), 3,69 – 3,47 (м, 3H), 3,21 – 3,00 (м, 2H), 2,98 – 2,84 (м, 3H), 2,22 – 1,82 (м, 3H), 1,83 – 1,66 (м, 1H), 1,59 (с, 4H), 1,41 (с, 7H), 1,19 (д, $J=18,2$ Гц, 8H). m/z (ESI+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$), 445,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

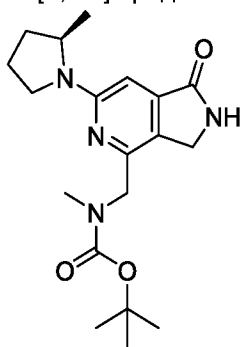
Стадія 2: трет-бутил метил[[3-[(E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл]метил]карбамат



25 Суміш 3 трет-бутил ((3-форміл-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл)метил)метилкарбамату (1,40 г, 3,15 ммоль), титану(IV) етоксиду (1,44 г, 6,30 ммоль), та (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфінамід (573 мг, 4,72 ммоль) в ТГФ (50,0 мл) перемішували при 50 °C протягом 18 год. Додавали додаткові партії титану(IV) етоксиду (359 мг,

1,57 ммоль) та (S)-(-)-2-метил-2-пропансульфінамід (115 мг, 0,945 ммоль), та суміш перемішували при 50 °C протягом додаткових 20 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини з утворенням маси бажаного продукту. Реакції гасили насиченим водним Na_2CO_3 (150 мл) та розбавляли ДХМ (100 мл). Суміш фільтрували через целіт, та шари розділяли. Водний шар екстрагували ДХМ (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували з отриманням трет-бутил метил{[3-((E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл]метил}карбамату (1,7 г, >99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$), 548,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

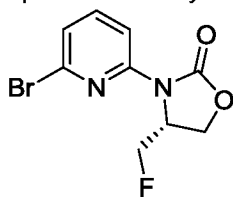
Стадія 3: трет-бутил метил{[6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-4-іл]метил}карбамат



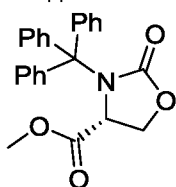
Проміжна сполука 19

До розчину трет-бутил метил{[3-((E)-[(2-метилпропан-2-сульфініл)іміно]метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-4-(піперидин-1-карбоніл)піридин-2-іл]метил}карбамату (1,72 г, 3,41 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) при 0 °C додавали LiBH_4 (68,6 мг, 3,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. ТШХ аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш нагрівали до температури навколишнього середовища, та додавали розчин NaOMe (30 % в MeOH , 6,24 г, 34,6 ммоль). Суміш перемішували протягом 16 год. РХ-МС аналіз показали утворення маси бажаного продукту. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в EtOAc (40 мл) та промивали H_2O (40 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , EtOAc) з отриманням Проміжної сполуки 19 (750 мг, 66 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04 – 6,79 (м, 1H), 6,68 (с, 1H), 4,56 – 4,43 (м, 2H), 4,43 – 4,33 (м, 2H), 4,27 – 4,16 (м, 1H), 3,58 (ддд, $J=2,5, 7,3, 10,0$ Гц, 1H), 3,45 – 3,30 (м, 1H), 3,01 – 2,91 (м, 3H), 2,17 – 1,96 (м, 3H), 1,80 – 1,72 (м, 1H), 1,53 – 1,37 (м, 9H), 1,26 – 1,23 (м, 3H); m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$), 361,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Проміжна сполука 20: (4R)-3-(6-бромпіридин-2-іл)-4-(фторметил)-1,3-оксазолідин-2-он



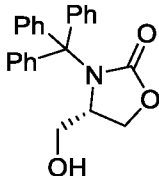
Стадія 1: метил (4R)-2-оксо-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-4-карбоксилат



Розчин метил N-(трифенілметил)-D-серинату (90,0 г, 249 ммоль) та TEA (69,8 г, 690 ммоль) в PhMe (1,8 л) додавали по краплям до розчину трифосгену (69,8 г, 41,5 ммоль) в PhMe (300 мл) в атмосфері N_2 , підтримуючи температуру при -5-10 °C (внутрішня). Суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. ТШХ аналіз (1:2 EtOAc /петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Реакції гасили шляхом додавання по краплям 1 н. HCl (600 мл), та суміш перемішували протягом 10 хв. Шари розділяли. Водний шар підлужнювали до pH ~8-9 шляхом додавання 2 н. NaOH та потім екстрагували ДХМ/ PhMe (1:5, 1,5 л). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним

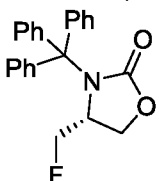
NaHCO₃ (500 мл) та насиченим сольовим розчином (500 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Тверді речовини суспендували в EtOAc/петролейному ефірі (1:3, 400 мл) при кімнатній температурі протягом 30 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили в вакуумі з отриманням метил (4R)-2-оксо-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-4-карбоксилату (71 г, 74 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 – 7,27 (м, 15H), 4,61 – 4,50 (м, 1H), 4,50 – 4,38 (м, 1H), 4,21 (дд, J=3,3, 8,9 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H).

Стадія 2: (4S)-4-(гідроксиметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-он



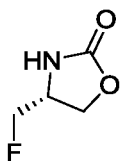
Розчин метил (4R)-2-оксо-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-4-карбоксилату (158 г, 409 ммоль) в ТГФ (2,4 L) охолоджували до -65 °С (внутрішня), та порціями додавали LiAlH₄ (18,6 г, 490 ммоль), підтримуючи температуру нижче -60 °С (внутрішня). Суміш перемішували при -10 °С (внутрішня) протягом 1,5 год. ТШХ аналіз (1:2 EtOAc/петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Суміш гасили шляхом обережного додавання Na₂SO₄·10H₂O доки виділення газу більше не спостерігались. Суспензію фільтрували через шар целіту. Відфільтрований корж суспендували в EtOAc (500 мл), перемішували протягом 10 хв., та потім фільтрували. Даний процес повторювали 3 ×. Об'єднаний фільтрат концентрували насуху. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (660 г SiO₂, 0-80 % EtOAc/петролейного ефіру) з отриманням (4S)-4-(гідроксиметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (29,9 г, 20 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,31 – 7,10 (м, 15H), 4,36 – 4,12 (м, 2H), 3,73 – 3,58 (м, 1H), 3,22 – 2,94 (м, 2H).

Стадія 3: (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-он



Розчин (4S)-4-(гідроксиметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (29,9 г, 83,3 ммоль) та ТЕА (75,9 г, 750 ммоль) в MeCN (400 мл) охолоджували на бані крига-вода до 0 °С (внутрішня), та повільно додавали нонафторбутанесульфонілфторид (75,5 г, 250 ммоль), підтримуючи температуру реакції при 5-10 °С (внутрішня). Розчин перемішували при 0 °С (внутрішня) протягом 5 хв. ТШХ аналіз (1:2 EtOAc/петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Триетиламіну тригідрофторид (40,3 г, 250 ммоль) додавали по краплям, та розчин перемішували при 5-10 °С (внутрішня) протягом 2 год. Суміш розподіляли між EtOAc (200 мл) та H₂O (200 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (200 мл). Об'єднані органічні шари промивали з насиченим водним NaHCO₃ (200 мл) та насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували. Залишок суспендували петролейним ефіром (200 мл) та EtOAc (100 мл) протягом 2 год. при температурі навколишнього середовища, та тверді речовини збирали фільтрацією. Фільтрат концентрували насуху та чистили з використанням флеш-хроматографії (80 г SiO₂, 30-50 % EtOAc/петролейному ефірі). Бажані фракції концентрували насуху, та об'єднували з попередньо виділеним відфільтрованим коржем з отриманням (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (26,7 г, 89 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39 – 7,22 (м, 15H), 4,54 – 4,46 (м, 1H), 4,41 – 4,35 (м, 1H), 4,08 – 3,82 (м, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -231,64 (с, 1F).

Стадія 4: (4R)-4-(фторметил)-1,3-оксазолідин-2-он



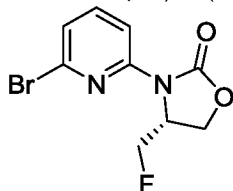
Суспензію з (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (26,7 г, 74,0 ммоль) в ДХМ (90,0 мл) охолоджували до 0 °С (внутрішня) та по краплям обробляли ТФО (90,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насуху. Залишок розчиняли в ДХМ (200 мл), та розчин охолоджували до 0 °С (внутрішня) на бані крига-вода. Суміш

підлужнювали концентрованим водним NH_4OH до pH ~9, підтримуючи внутрішню температуру при 5-15 °C (внутрішня). Суміш сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували через шар целіту. Відфільтрований корж промивали ДХМ. Об'єднаний фільтрат концентрували насуху. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (80 г SiO_2 , EtOAc) з отриманням (4R)-4-

5

(фторметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (3,86 г, 44 % вихід) у вигляді світло-жовтої олії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 (ш.с., 1H), 4,57 – 4,44 (м, 2H), 4,42 – 4,31 (м, 1H), 4,29 – 4,23 (м, 1H), 4,22 – 4,10 (м, 1H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ –229,49 (с, 1F).

Стадія 5: (4R)-3-(6-бромпіридин-2-іл)-4-(фторметил)-1,3-оксазолідин-2-он



Проміжна сполука 20

10

Суміш з (4R)-4-(фторметил)-3-(трифенілметил)-1,3-оксазолідин-2-ону (4,70 г, 39,5 ммоль), 2,6-дибромпіридину (14,5 г, 61,2 ммоль), та Cs_2CO_3 (32,1 г, 98,7 ммоль) в 1,4-діоксані (250,0 мл) барботували N_2 протягом 2 хв. Додавали $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (886 мг, 3,95 ммоль) та Xantphos (2,74 г, 4,74 ммоль), та суміш барботували N_2 . Суміш перемішували при 80 °C протягом 3 год., охолоджували до кімнатної температури, та фільтрували. Відфільтрований корж промивали EtOAc (5 × 30 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насуху. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (330 г SiO_2 , 0-30 % EtOAc/петролейного ефіру) з отриманням Проміжної сполуки 20 (3,72 г, 34 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,21 (дд, $J=8,3$, 0,7 Гц, 1H), 7,75 – 7,49 (м, 1H), 7,26 (дд, $J=7,6$, 0,7 Гц, 1H), 5,12 – 4,98 (м, 1H), 4,96 – 4,61 (м, 2H), 4,60 – 4,48 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (377 МГц, CDCl_3) δ –237,04; m/z (ESI^+) для ($\text{C}_9\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}_2$), 276,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $[\alpha]_D^{30} = +97,3^\circ$ ($c=1,0$, MeOH).

15

20

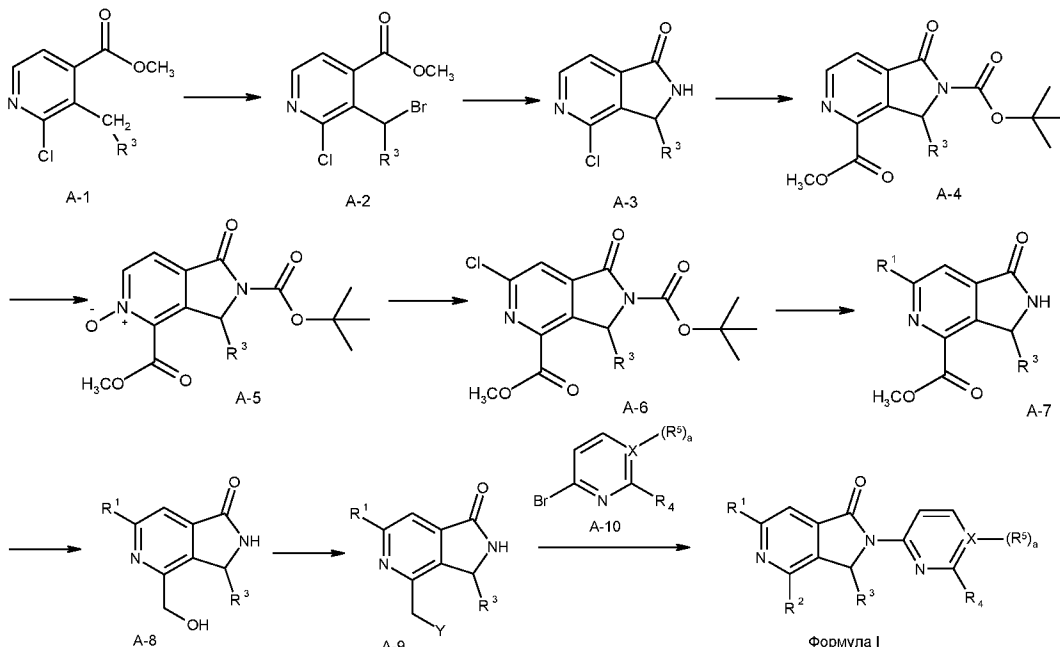
Приклади

Загальні способи

Якщо не зазначено інше, змінні в схемах мають ті самі значення, як визначено в даному документі. Аміни, зазначені в даному документі, можуть утворювати захищені аміни, з яких знімають захист за стандартних умов, відомих в даній галузі техніки.

25

Спосіб А



Формула I

30

Спосіб А стосується однієї синтетичної послідовності для отримання сполук формули I, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб А, на першій стадії бромовання сполуки формули A-1 (наприклад, етил 2-хлор-3-метилізонікотинату) (J. Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) з використанням N-бромсукциніміду дає сполуку формули A-2. Під час даної стадії, замісник R^3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула I, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, сполуку формули A-2 піддавали амонілізу з аміаком з утворенням 4-хлор-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону, сполуки формули A-3. Сполуку формули A-3 потім піддавали карбонілюванню хлориду з використанням

35

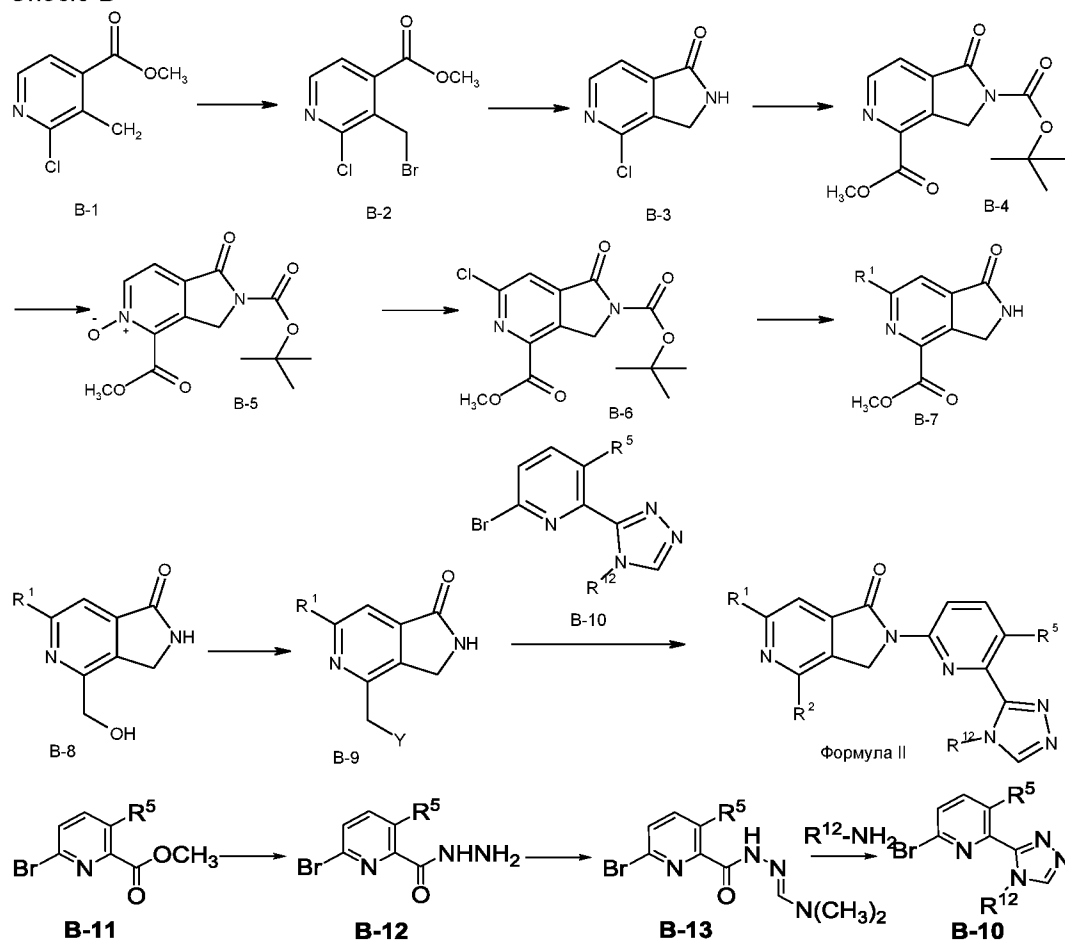
монооксиду вуглецю та метанолу при каталізуванні паладієм з подальшим захистом з отриманням складного ефіру формули А-4. На наступній стадії, утворення N-оксиду сполуки формули А-4 в стандартних умовах (сечовина-гідропероксид) з наступним хлоруванням сполуки формули А-5 з використанням фосфору оксихлориду забезпечує хлорид формули А-6. Далі, зняття карбаматної захисної групи формули А-6 являє собою наступну реакцію хлориду з R¹ (наприклад, аміном) з отриманням сполуки формули А-7 (наприклад, амінопіридину). Під час даної стадії, замісник R¹ повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула I, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, відновлення складноєфірної функціональності в формулі А-7 забезпечує спирт формули А-8. Активация спиртової функціональності формули А-8, у вигляді мезилату (А-9, Y=OSO₂CH₃) з наступним або:

і) азидування ($A-9$, $Y=N_3$) та відновлення азидної функціональності в стандартних умовах з отриманням первинних амінів (формула $A-9$, $Y=NH_2$); або

ii) безпосереднім заміщенням мезилату (формула А-9, $Y=OSO_2CH_3$) первинними амінами з отриманням відповідних вторинних амінів (формула А-9, $Y=N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл), отримуючи сполуку формули А-9.

Захист амінофункціональності у вигляді відповідного трет-бутилкарбамату, формула А-9 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) здійснюється з наступним сполученням з бромпіридином формули А-10 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням захищених піроло[3,4-с]піридин-1-онів ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл). Під час даної стадії, замісники R^4 та $(R^5)_a$ формули А-10 повинні бути представленими такими самими фрагментами, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формули І, або його захищеним варіантом. Далі, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они формули І ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

Спосіб В



Спосіб В стосується однієї синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб В, на першій стадії бензильне бромовання сполуки формули В-1 (наприклад, етил 2-хлор-3-метилізонікотинату) (J. of Med. Chem., 47(25), 6363-6372; 2004) з використанням N-бромсукциніміду забезпечує сполуку формули В-2. На наступній стадії, сполуку формули В-2 піддавали амонілізу з аміаком з утворенням 4-хлор-2,3-дигідро-1Н-

піроло[3,4-с]піридин-1-ону, сполуки формули В-3. Сполуку формули В-3 потім піддавали карбонілюванню хлориду з використанням монооксиду вуглецю та метанолу при каталізуванні паладієм з подальшим захистом з отриманням складного ефіру формули В-4. На наступній стадії, утворення N-оксиду сполуки формули В-4 в стандартних умовах (сечовина-гідропероксид) з наступним хлоруванням сполуки формули В-5 з використанням фосфору оксихлорид забезпечує хлорид формули В-6. Далі, зняття карбаматної захисної групи сполуки формули В-6 являє собою наступну реакцію хлориду з R¹ (наприклад, аміном) з отриманням сполуки формули В-7. Під час даної стадії, замісник R¹ повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, відновлення складноефірної функціональності формули В-7 забезпечує спирт сполуки формули В-8. Активація спиртової функціональності формули В-8, у вигляді мезилату (В-9, Y=OSO₂CH₃) з наступним або:

i) азидуванням (В-9, Y=N₃) та відновленням азидної функціональності в стандартних умовах з отриманням первинних амінів (формула В-9, Y=NH₂); або

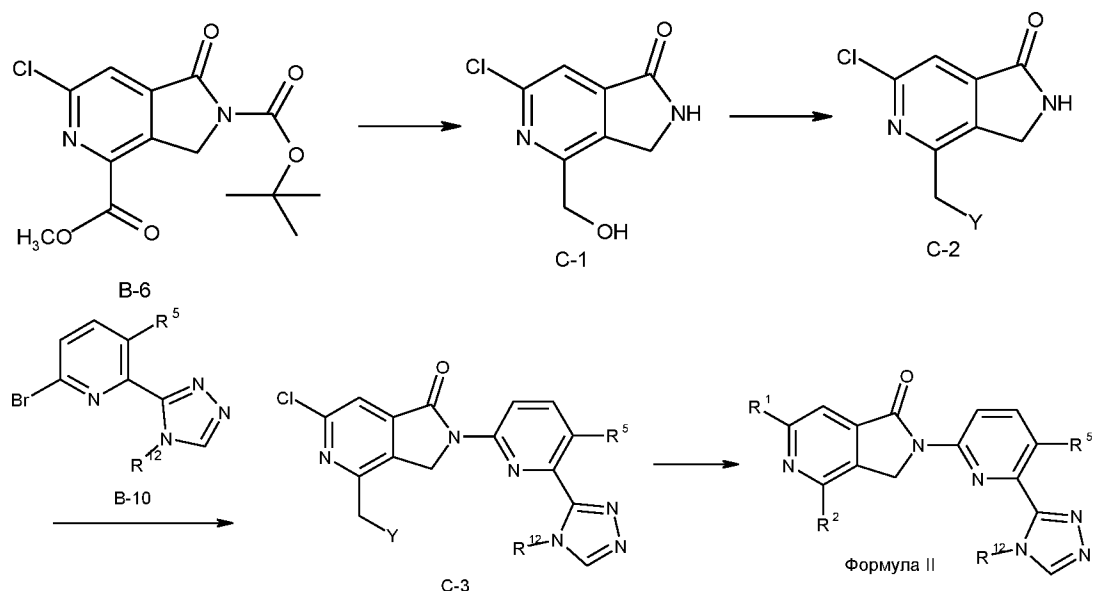
ii) безпосереднім заміщенням мезилату (формула В-9, Y=OSO₂CH₃) на первинні аміни з отриманням відповідних вторинних амінів (формула В-9, Y=N(R⁸)(R⁹), R⁸ та R⁹=H та/або алкіл), отримуючи сполуку формули В-9.

Захист амінофункціональності у вигляді відповідного трет-бутил карбамат, формула В-9 (Y=N(R⁸)Вос, R⁸=H або алкіл) здійснюється з наступним сполученням з бромпіридином формули В-10 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням захищених піроло[3,4-с]піридин-1-онів (R²=CH₂N(R⁸)Вос, R⁸=H та/або алкіл). Під час даної стадії, замісники R⁵ та R¹² формули В-10 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

Далі, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они Формула II (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹), R⁸ та R⁹=H та/або алкіл).

Отримання сполук формули В-10 може здійснюватися шляхом гідразинолізу бромпіридинового складного ефіру формули В-11 (J. of Med. Chem., 60(2), 722-748; 2017) з утворенням сполуки формули В-12. Під час даної стадії, замісник R⁵ формули В-11 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Далі, реакція гідразиду формули В-12 з диметилформаміддиметилацеталем забезпечує сполуку формули В-13. Конденсація сполуки формули В-13 з аміном (наприклад, R¹²-NH₂) дає триазол формули В-10. Під час даної стадії, замісник R¹² аміну повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

Спосіб С



Спосіб С стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб С, на першій стадії, відновлення складноефірної функціональності сполуки формули В-6 забезпечує спиртову сполуку формули С-1. Далі, активація спиртової функціональності формули С-1 у вигляді мезилату (С-2, Y=OSO₂CH₃) відбувалася з наступним або:

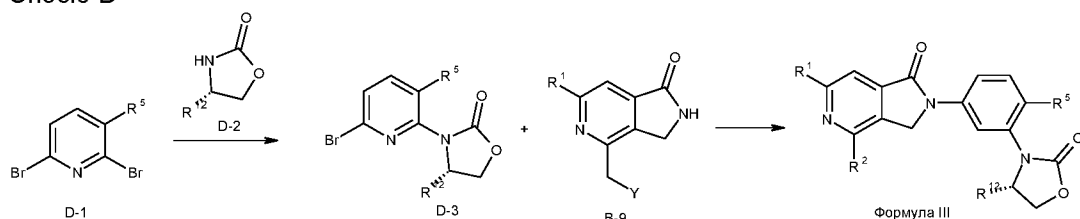
i) азидуванням (С-2, Y=N₃) та відновленням азидної функціональності в стандартних умовах

з отриманням первинних амінів (формула C-2, $Y=NH_2$); або

ii) безпосереднім заміщенням мезилату (формула C-2, $Y=OSO_2CH_3$) на первинні аміни з отриманням відповідних вторинних амінів (формула C-2, $Y=N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл), отримуючи сполуку формули C-2.

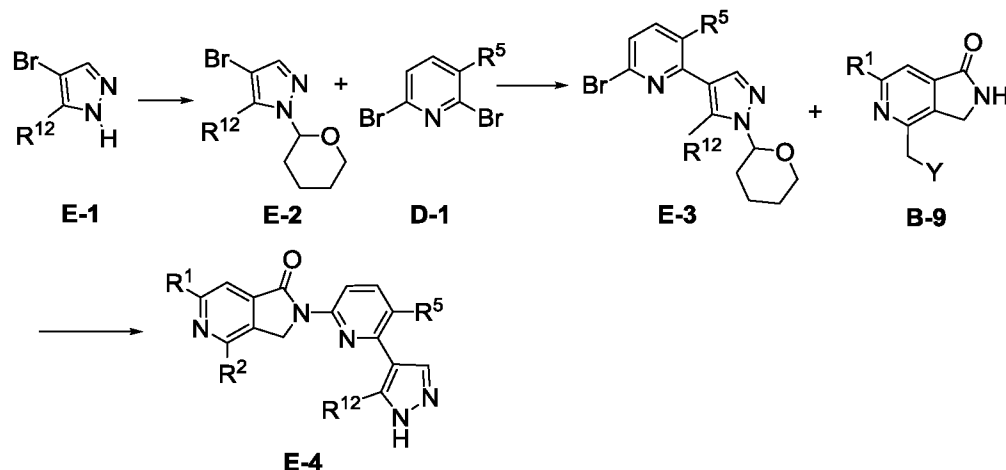
Захист амінофункціональності у вигляді відповідного трет-бутилкарбамат дає C-2 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) здійснюється з наступним сполученням з бромпіридином формули B-10 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням захищених піроло[3,4-с]піридин-1-онів формули C-3 ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл). Під час даної стадії, замісники R^5 та R^{12} формули B-10 повинні бути представлені таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Далі, опосередковане паладієм або міддю крос-сполучення формули C-3 з або амінами, захищеними амінами або алкілтрифторборатами/бороновими кислотами /боронатами/цинкатами, або складними ефірами боронових кислот з наступним відновленням або циклопропануванням, та подальшим зняттям карбаматної захисної групи дає піроло[3,4-с]піридин-1-они Формули II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл, замісник R^1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті).

Спосіб D



Спосіб D стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб D, на першій стадії, сполучення 2,6-дибромпіридину формули D-1 з оксазолідином формули D-2 при каталізуванні паладієм дає бромпіридин формули D-3. Під час даної стадії, замісник R^5 формули D-1 та замісник R^{12} формули D-2 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. Далі, сполучення сполуки формули D-3 зі сполукою формули B-9 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищені піроло[3,4-с]піридин-1-они ($R^2=CH_2N(R^8)$ Boc, $R^8=H$ або алкіл, R^1 замісник повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті). На наступній стадії, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они Формули III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)Boc$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

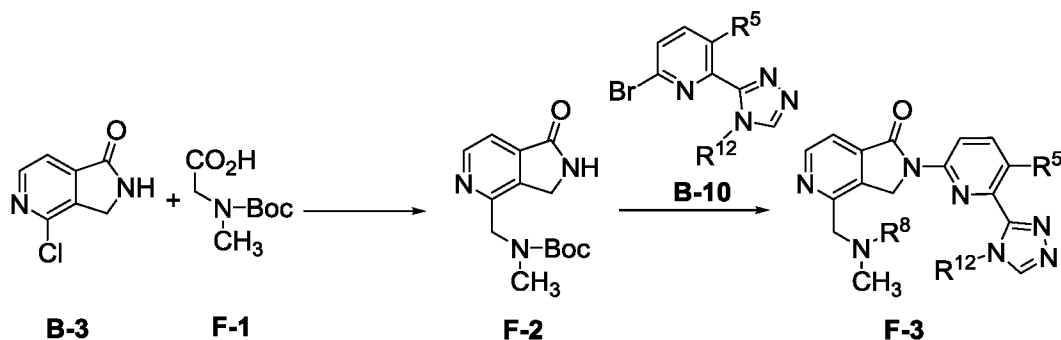
Спосіб E



Спосіб E стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули E-4, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб E, на першій стадії, захист сполуки формули E-1 (наприклад 4-бром-5-ізопропіл-1H-піразолу), тетрагідропіранільною (THP) групою дає піразол формули E-2. Під час даної стадії, замісник R^{12} формули E-1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула E-4, або його захищеному варіанті. Далі, сполуку формули E-2 сполучають з 2,6-дибромпіридином формули D-1 (наприклад, $R^5=H$ або F) з отриманням бромпіридину формули E-3. Під час даної стадії, замісник R^5 формули D-1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула E-4, або його захищеному варіанті).

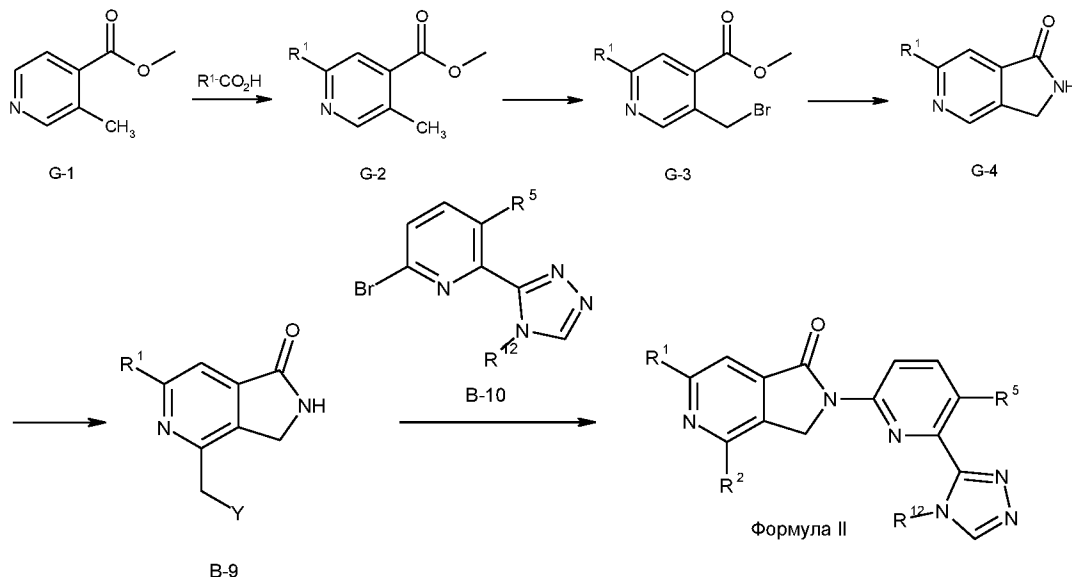
бажаним в кінцевому продукті, формула E-4, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, сполучення сполуки формули E-3 зі сполукою формули B-9 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищені піроло[3,4-с]піридин-1-они формули E-4 ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл). Під час даної стадії, замісник R^1 формули B-9 та замісник R^5 формули E-3 повинні бути представлені таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула E-4, або його захищеному варіанті. Далі, зняття захисту з захищеного піроло[3,4-с]піридин-1-ону в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они формули E-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

Спосіб F



Спосіб F стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули F-3, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб F, на першій стадії, сполучення сполуки формули B-3 в умовах фотовідновного каталізу (Zuo, et al., "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α -carboxyl sp^3 -carbons with aryl halides", Science 2014,345, 437-440) з використанням саркозину (F-1), як джерела аміноалкільного радикала, забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-он формули F-2. Далі, сполучення сполуки формули F-2 з бромпіридином, сполукою формули B-10, при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он з формулою F-3 ($R^8=Boc$). Під час даної стадії, замісники R^5 та R^{12} формули B-10 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула F-3, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, а зняття захисту карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули F-3 при цьому $R^8=H$.

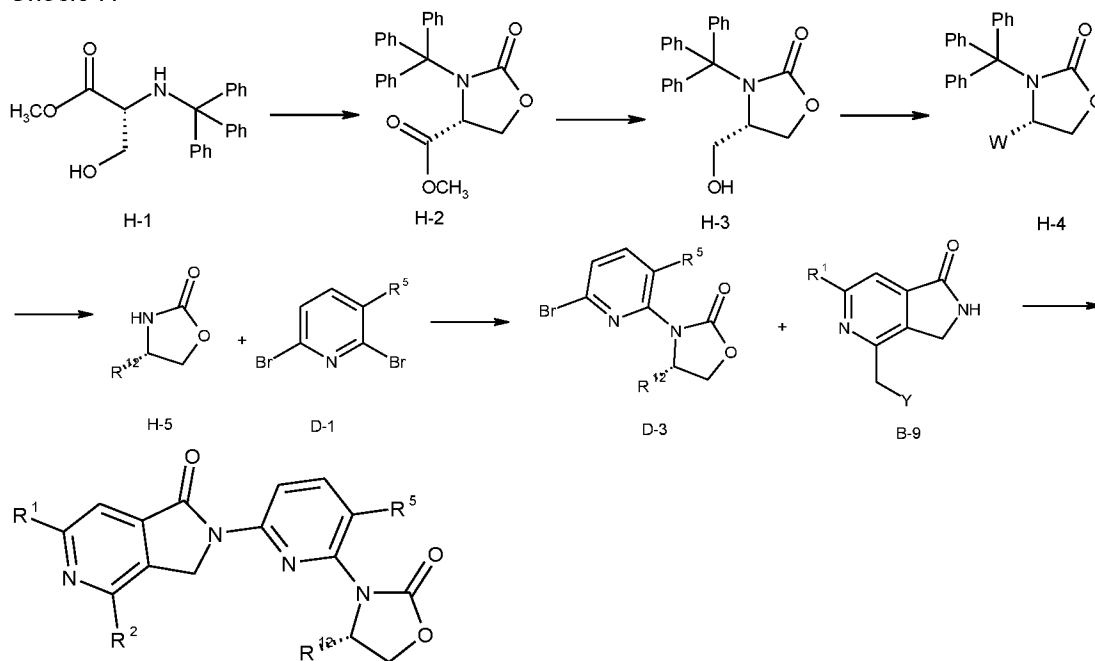
Спосіб G



Спосіб G стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб G, на першій стадії, реакція нуклеофільного радикального заміщення сполуки формули G-1 (наприклад, метил 3-метилізонікотинату) з карбоною кислотою (наприклад, R^1CO_2H) в окиснювальних умовах декарбоксилювання з нітратом срібла та окиснюючим агентом (амонію персульфатом) забезпечує складний ефір формули G-2. Під час даної стадії, замісник R^1 карбонової кислоти повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Далі, бромовання з використанням N-бромсукциніміду дає бромід формули G-3. На наступній стадії, амоніліз броміду формули G-3 з аміаком дає 2,3-дигідро-1H-

піроло[3,4-с]піридин-1-он формули G-4. Далі, декарбоксилативне радикальне заміщення з N-Вос захищеною амінокислотою в окиснювальних умовах дає бензиловий амін формули B-9 ($Y=N(R^8)Вос$, $R^8=H$ або алкіл). На наступній стадії, сполучення з бромпіридином формули B-10 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищені піроло[3,4-с]піридин-1-они формули II ($R^2=CH_2N(R^8)Вос$, $R^8=H$ або алкіл). Далі, зняття захисту карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они Формула II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

Спосіб Н



Формула III

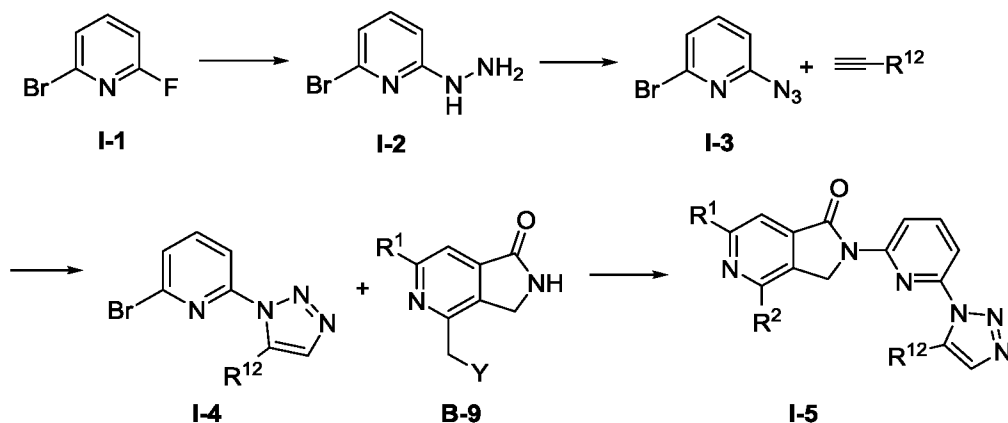
Спосіб Н стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб Н, на першій стадії, оксазолідинон формули H-2 отримують через циклізацію метил тритил-D-серинату формули H-1 з використанням трифосгену. Далі, відновлення складного ефіру формули H-2 забезпечує спирт формули H-3. На наступній стадії або

(i) деоксифторування сполуки формули H-3 дає сполуку формули H-4 ($W = \text{фторалкіл}$, наприклад, CH_2F), або

(ii) окиснення спирту формули H-3 до альдегіду формули H-4 ($W=CHO$) з наступним дифторметилуванням забезпечує сполуку формули H-4 ($W=CHF_2$).

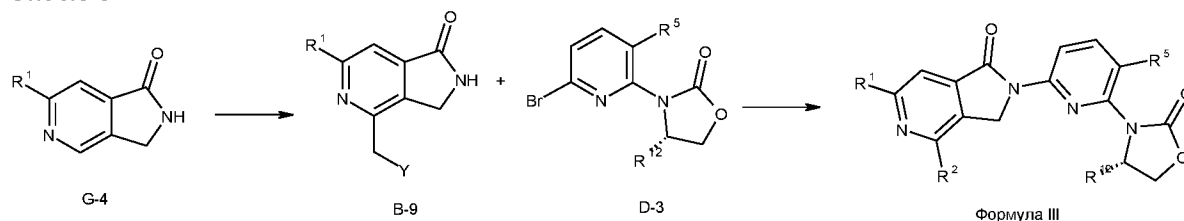
Далі, зняття захисної N-тритильної групи формули H-4 з наступним сполученням з відповідним оксазолідиноном формули H-5 до 2,6-дибромпіридину формули D-1 забезпечує бромпіридин формули D-3. Під час даної стадії, замісник R^5 формули D-1, в якій замісник R^{12} формули H-5, повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. Далі, сполучення сполуки формули D-3 зі сполукою формули B-9 (R^1 замісник повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті, $Y=N(R^8)Вос$, $R^8=H$ або алкіл) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($R^2=CH_2N(R^8)Вос$, $R^8=H$ або алкіл, $R^{12}=CH_2F$ або CHF_2). На кінцевій стадії, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

Спосіб I



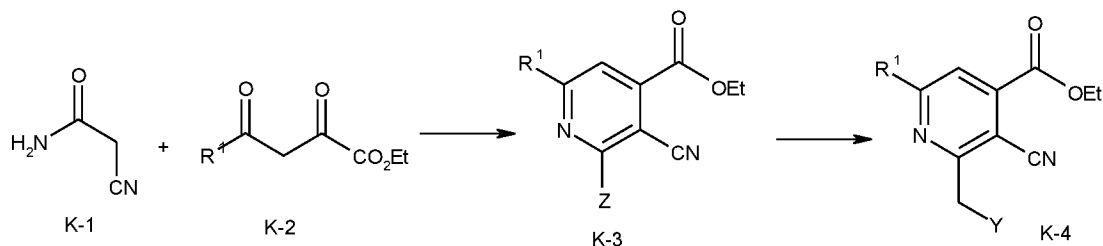
Спосіб І стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули I-5, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб І, на першій стадії, гідразиноліз 2-бром-6-фторпіридину формули I-1 дає сполуку формули I-2. На наступній стадії діазотування гідразину формули I-2 дає азид формули I-3. Далі, циклосполучення азиду формули I-3 з алкіном забезпечує 1,2,3-триазол формули I-4. Під час даної стадії, замісник R^{12} алкіну повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула I-5, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, сполучення сполуки формули I-4 з B-9 ($\text{Y}=\text{N}(\text{R}^8)\text{Вос}$, $\text{R}^8=\text{H}$ або алкіл, замісник R^1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула I-5, або його захищеному варіанті) при каталізуванні паладієм забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули I-5. Далі, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули I-5 ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 та $\text{R}^9=\text{H}$ та/або алкіл).

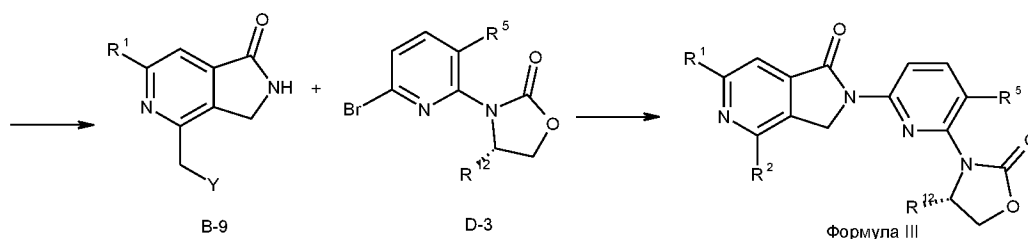
Спосіб J



Спосіб J стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб J, на першій стадії, радикально опосередковане гідроксиметилування сполуки формули G-4 з використанням метанолу та амонію персульфату забезпечує сполуку формули B-9 ($\text{Y}=\text{OH}$). Під час даної стадії, замісник R^1 формули G-4 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. Далі, проводять активацію спиртової функціональності у вигляді мезилату (B-9, $\text{Y}=\text{OSO}_2\text{CH}_3$) з наступним азидуванням (B-9, $\text{Y}=\text{N}_3$) та відновленням азидної функціональності в стандартних умовах з отриманням первинних амінів (B-9, $\text{Y}=\text{NH}_2$). На наступній стадії, захист амінофункціональності у вигляді відповідного трет-бутил карбамату дає B-9 ($\text{Y}=\text{N}(\text{R}^8)\text{Вос}$, $\text{R}^8=\text{H}$). Далі, сполучення сполуки формули D-3 з B-9 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)\text{Вос}$, $\text{R}^8=\text{H}$, R^{12} замісник повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті). На кінцевій стадії, зняття захисту карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($\text{R}^2=\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)(\text{R}^9)$, R^8 та $\text{R}^9=\text{H}$).

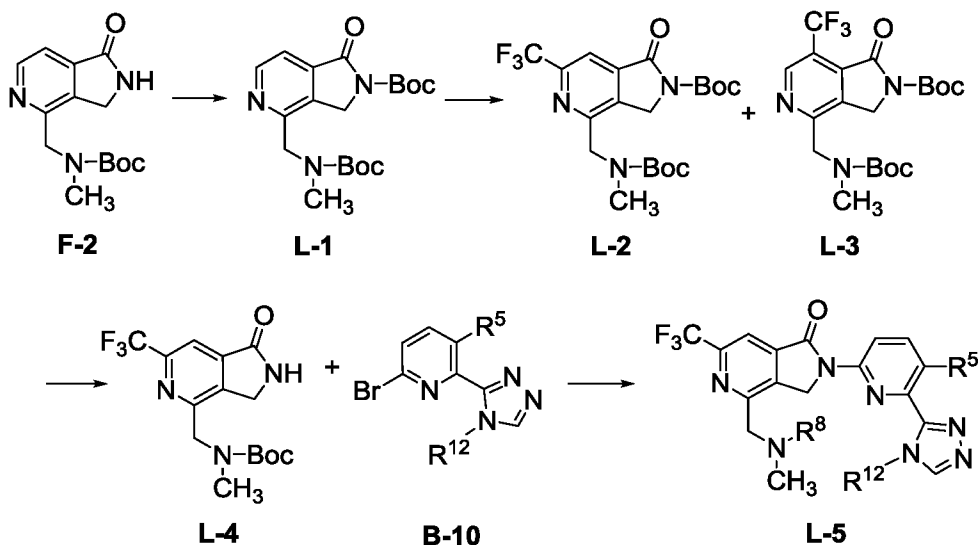
Спосіб K





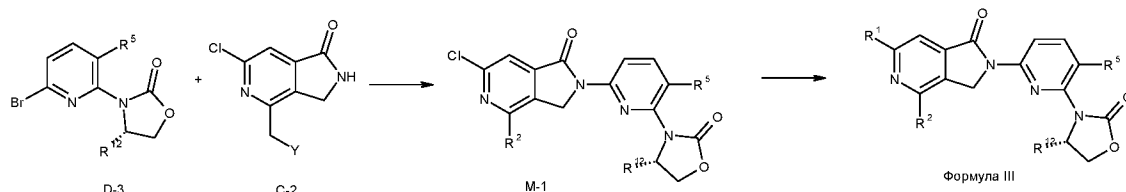
Спосіб К стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб К, на першій стадії, конденсація 2-ціаноацетаміду формули K-1 зі складним ефіром щавелевої кислоти формули K-2 дає гідроксипіридин формули K-3 (Z=OH). Під час даної стадії, замісник R¹ формули K-2 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, хлорування в стандартних умовах (POCl₃) забезпечує хлорпіридин формули K-3 (Z=Cl). Далі, сполучення хлорпіридину формули K-3 (Z=Cl) в умовах фотовідновного каталізу (Zuo, et al., "Merging photoredox with nickel catalysis: Coupling of α-carboxyl sp³-carbons with aryl halides", Science 2014,345, 437–440) з використанням саркозину як джерела аміноалкільного радикала, забезпечує бензиламін формули K-4 Y=N(CH₃)Boc]. На наступній стадії, відновлення ціано групи та супутня циклізація дає 2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он формули B-9 (Y=N(CH₃)Boc). Далі, сполучення сполуки формули D-3 з B-9 (Y=N(CH₃)Boc) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III (R²=CH₂N(CH₃)Boc, замісники R⁵ та R¹² повинні бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті). На кінцевій стадії, зняття карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III (R²=CH₂N(CH₃)H).

Спосіб L



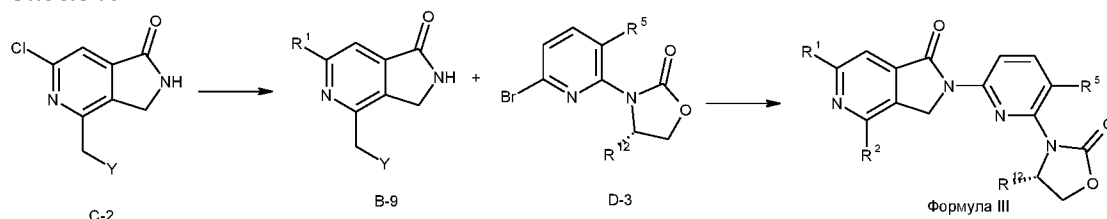
Спосіб L стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули L-5, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб L, на першій стадії, захист лактаму формули F-2 карбаматною захисною групою з використанням ди-трет-бутилдикарбонату та 4-диметиламінопіридину дає сполуку формули L-1. Далі, трифторметилування сполуки формули L-1 з використанням цинку трифторметансульфату та трет-бутилгідропероксиду дає суміш з 6-(трифторметил)-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридину формули L-2 та 7-(трифторметил)-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридину формули L-3. Після розділення з використанням колонкової хроматографії, загальне зняття карбаматних захисних груп формули L-2 в кислотних умовах (ТФО) з наступним селективним введенням захисту бензиламінової функціональності карбаматною захисною групою, з використанням ди-трет-бутил дикарбонату та триметиламіну забезпечує трифторметиллактаму формули L-4. На наступній стадії, сполучення сполуки формули L-4 зі сполукою формули B-10 при каталізуванні паладієм забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули L-5 (R⁸=Boc). Під час даної стадії, замісники R⁵ та R¹² формули B-10 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула L-5, або його захищеному варіанті. На кінцевій стадії, зняття захисту карбаматної захисної групи в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули L-5 (R⁸=H).

Спосіб М



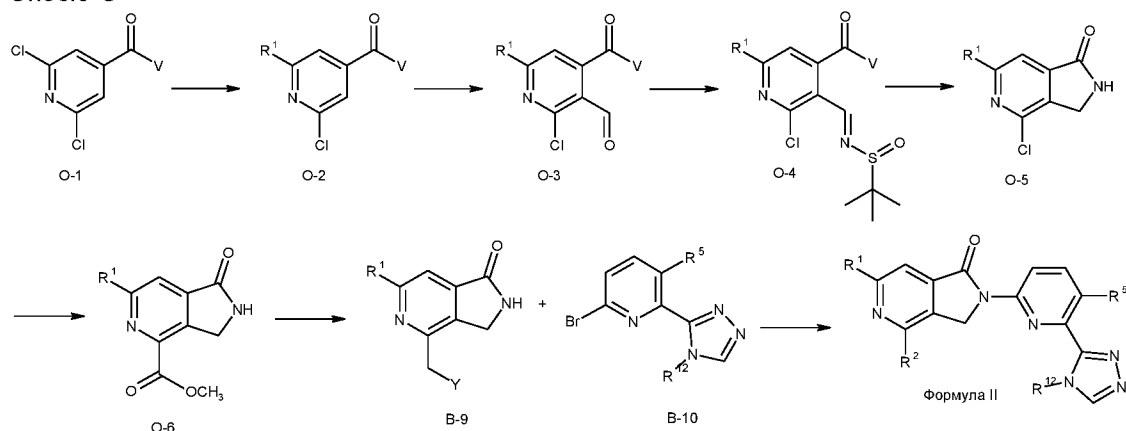
Спосіб М стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб М, на першій стадії, сполучення сполуки формули D-3 зі сполукою формули C-2 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули M-1 ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл). Під час даної стадії, замісники R^5 та R^{12} формули D-3 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. Далі, опосередковане паладієм або міддю крос-сполучення формули M-1 або з амінами, захищеними амінами або алкілтрифторборатами/бороновими кислотами/боронатами/цинкатами або складними ефірами боронових кислот з наступним відновлення або циклопропануванням, та подальшим зняттям карбаматної захисної групи дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III, де R^1 замісник повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл).

Спосіб N



Спосіб N стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб N, на першій стадії, опосередковане паладієм або міддю крос-сполучення між сполукою формули C-2 ($Y=N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл) та або амінами, захищеними амінами або алкілтрифторборатами/бороновими кислотами/боронатами/цинкатами або складними ефірами боронових кислот з наступним відновлення або циклопропануванням забезпечує сполуку формули B-9. Під час даної стадії, замісник R^1 формули B-9 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті. На наступній стадії, сполучення формули D-3 зі сполукою формули B-9 при каталізуванні паладієм або міддю з наступним зняттям карбаматної захисної групи забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл). Під час даної стадії, замісники R^5 та R^{12} формули D-3 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула III, або його захищеному варіанті.

Спосіб О



Спосіб О стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. Посилаючись на Спосіб О, на першій стадії, крос-сполучення або нуклеофільне ароматичне заміщення між відповідним партнером сполучення або аміном (або його захищеним варіантом) та дихлорпіридином формули O-1 ($V=N(CH_3)_2$, або OH, або

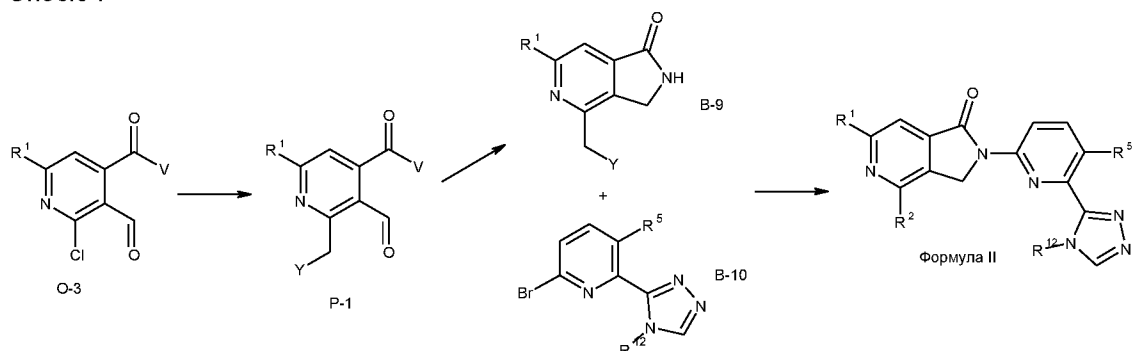
піперидин, або OMe) дає O-2 ($R^1=NR^6R^7$ або алкіл). Формілювання O-2 потім забезпечує альдегід O-3. Наступна конденсація із сульфінамідом Елмана забезпечує сполуку формули O-4. Наступне відновлення надає сполуку формули O-5. Карбонілювання хлорида формули O-5 з використанням монооксиду вуглецю та метанолу при каталізуванні паладієм забезпечує складний ефір формули O-6. Відновлення складного ефіру формули O-6 забезпечує бензиловий спирт B-9 ($Y=OH$). Активація спиртової функціональності дає мезилат (B-9, $Y=OSO_2CH_3$). На наступній стадії або:

i) азидування (B-9, $Y=N_3$) та відновлення азидної функціональності в стандартних умовах з отриманням первинних амінів (формула B-9, $Y=NH_2$); або

ii) безпосереднє заміщення мезилату (формула B-9, $Y=OSO_2CH_3$) на первинні аміни з отриманням відповідних вторинних амінів (формула B-9, $Y=N(R^8)(R^9)$, R^8 та $R^9=H$ та/або алкіл), отримуючи сполуку формули B-9.

Захист амінофункціональності у вигляді відповідного трет-бутилкарбамату, B-9 ($Y=N(R^8)Boc$), з наступним сполученням з бромпіридинтриазолом B-10 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищені піроло[3,4-с]піридин-1-они формули II ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$, $R^8=H$ або алкіл, $R^1=N(R^6)(R^7)$ або алкіл). На даній стадії замісник R^{12} формули B-10 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи(х) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-они формули II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$, $R^1=N(R^6)(R^7)$ або алкіл).

Спосіб P



Спосіб P стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище на першій стадії, зі сполуки формули O-3 ($V=N(CH_3)_2$, або OH, або піперидин, або OMe, або OEt, або OiPr) або

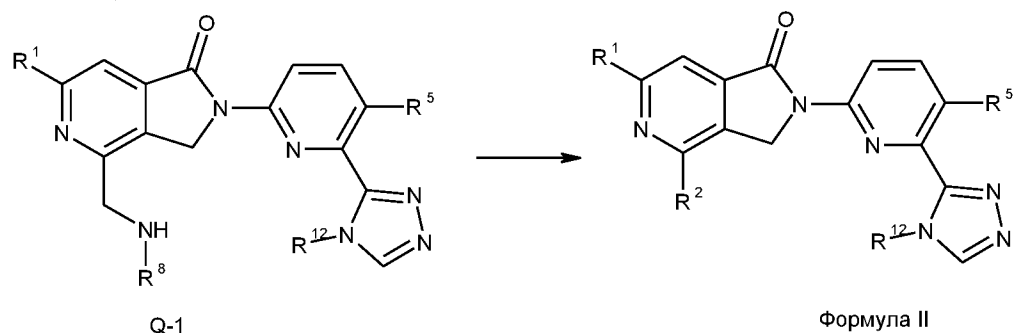
i. опосередковане іридієм декарбоксилативне фото-окисно-відновне сполучення з відповідною карбоною кислотою з отриманням сполуки формули P-1 ($Y=N(R^8)Boc$); або

ii. сполучення Негіші з відповідним аміноалкілцинкатом з отриманням сполуки формули P-1 ($Y=N(R^8)Boc$); або

iii. крос-сполучення Сузукі з відповідною трифторборатною сіллю, бороною кислотою або складним ефіром боронової кислоти з отриманням сполуки формули P-1 ($Y=N(R^8)Boc$)

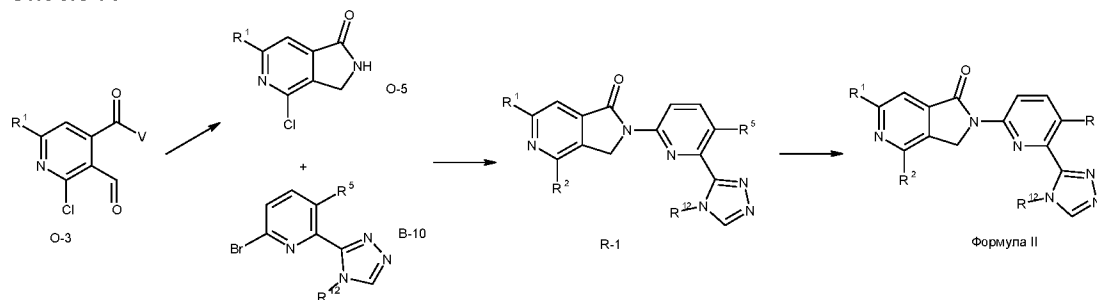
Наступна конденсація із сульфінамідом Елмана та відновлення отриманої сполуки формули B-9. Сполучення із бромпіридинтриазолом B-10 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули II ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$). На даній стадії замісник R^{12} формули B-10 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи(х) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули II ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб Q



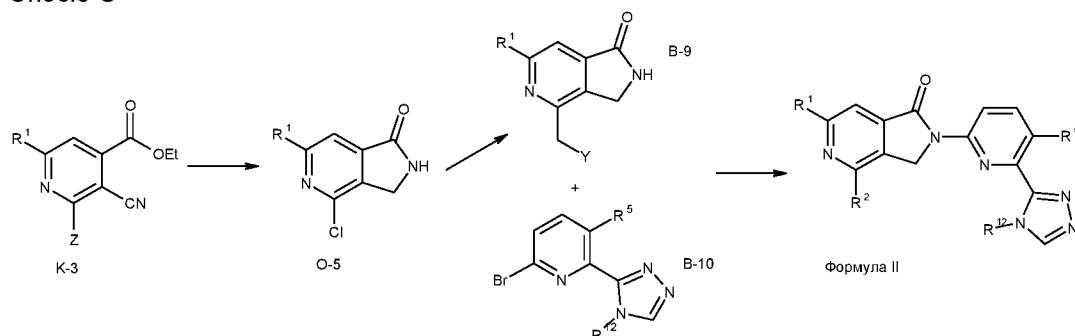
Спосіб Q стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, відновне амінування або алкілування аміну формули Q-1 забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-он формули II ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$). На даній стадії замісники R^5 , R^{12} та R^1 формули Q-1 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II.

Спосіб R



Спосіб R стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, відновне амінування сполуки формули O-3 з еквівалентом аміаку або альтернативно із сульфінамідом Елмана забезпечує сполуку формули O-5. На даній стадії, замісник R^1 формули O-3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Сполучення із бромпіридинтриазолом B-10 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує сполуку формули R-1. На даній стадії замісник R^{12} формули B-10 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Крос-сполучення Сузукі з відповідним трифторборатом з наступним зняттям захисної(их) групи(в) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули II ($R^2 = \text{CH}_2\text{N}(R^8)(R^9)$).

Спосіб S



Спосіб S стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, опосередковане нікелем відновлення нітрильної сполуки формули K-3 ($Z = \text{Cl}$) дає сполуку формули O-5. На даній стадії, замісник R^1 формули K-3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. На наступній стадії або

i) Опосередковане нікелем декарбоксилативне фото-окисно-відновне крос-сполучення сполуки формули O-5 з відповідною кислотою забезпечує сполуку формули B-9 ($Y = \text{N}(R^8)\text{Boc}$); або

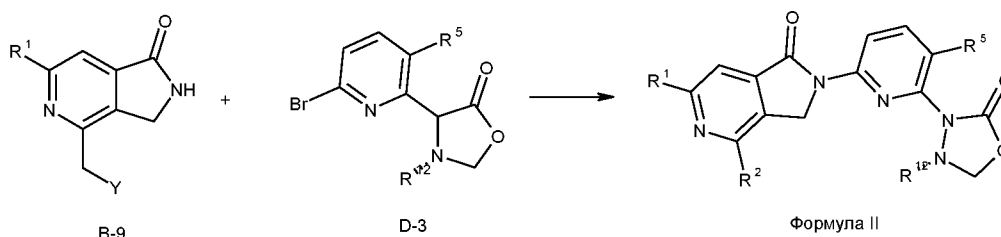
ii) Карбонілювання хлориду для формули O-5 з використанням монооксиду вуглецю та метанолу при каталізуванні паладієм забезпечує складний ефір, який потім відновлюють (B-9, $Y = \text{OH}$) та активують у вигляді мезилату (B-9, $Y = \text{OSO}_2\text{CH}_3$). На наступній стадії або

а. Безпосереднє заміщення мезилату на первинні аміни забезпечує відповідні вторинні аміни формули B-9 ($Y = \text{N}(R^8)(R^9)$); або

б. Азидування (B-9, $Y = \text{N}_3$) та відновлення азидної функціональності в стандартних умовах забезпечує первинний амін формули B-9 ($Y = \text{NH}_2$).

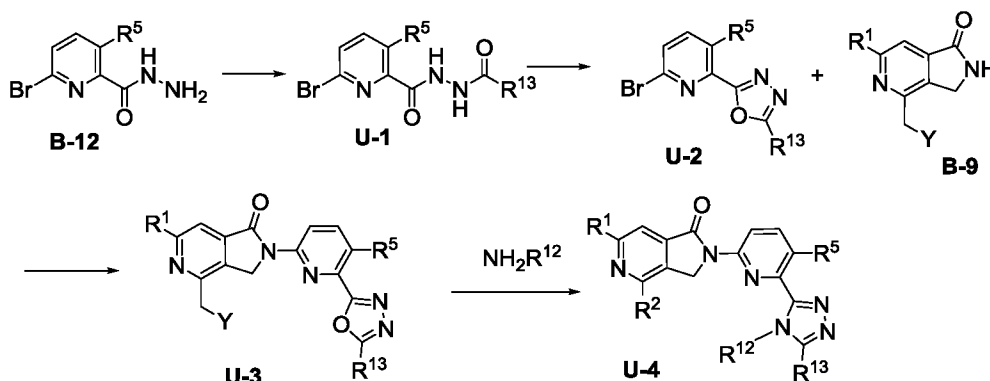
Сполучення сполуки формули B-9 з бромпіридинтриазолом B-10 при каталізуванні паладієм або міддю з наступним відщеплення захисної(их) групи(в) в стандартних умовах забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-он Формули II.

Спосіб T



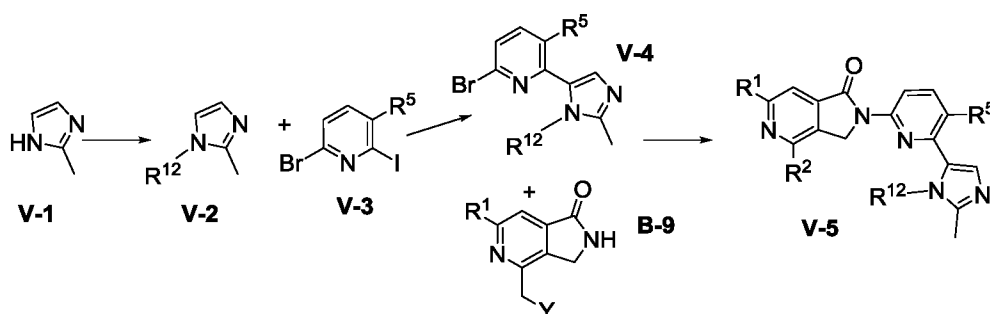
Спосіб Т стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули III, як зображено вище. На першій стадії, сполука формули В-9 ($Y=N(R^8)Boc$, R^1 є такою як представлено в сполучі формули III або її захищеному варіанті), піддають сполученню опосередкованому паладієм або міддю зі сполукою бромпіридину формули D-3 (отриманою як описується в способі Н) з отриманням піроло[3,4-с]піридин-1-ону формули III ($R^2=CH_2N(R^8)Boc$). Відщеплення захисної(их) групи(и) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули III ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб U



Спосіб U стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, сполука формули B-12 піддається реакції з відповідним ацилхлоридом з отриманням сполуки формули U-1. На даній стадії, замісник R¹³ ацилхлориду є таким, як представлено в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Циклізація сполуки формули U-1 забезпечує сполуку формули U-2. Бромпіридин формули U-2 (наприклад, проміжна сполука 4) піддають сполученню зі сполукою формули B-9 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням сполуки формули U-3 (Y=N(R⁸))Woc). На даній стадії замісник R⁵ з U-2 та замісник R¹ з B-9 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Сполука формули U-3 піддають реакції з відповідним аміном з отриманням сполуки захищеного піроло[3,4-с]піридин-1-одину з U-4. Відщеплення захисної(их) групи(и) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

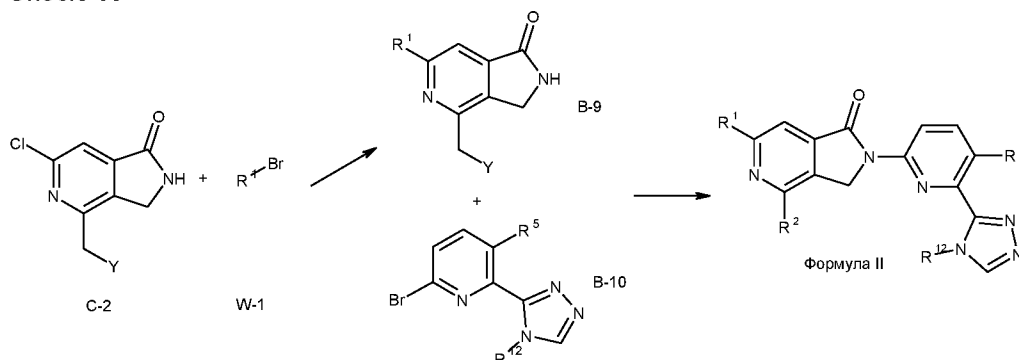
Спосіб V



Спосіб V стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули V-5, як зображено вище. На першій стадії, алкілювання імідазолу формули V-1 забезпечує сполуку формули V-2, в якій замісник R¹² повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула V-5, або його захищеному варіанті. Опосередковане паладієм сполучення сполуки формули V-2 зі сполукою формули V-3 забезпечує сполуку формули V-4. На даній стадії замісник R⁵ в V-3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула V-5, або його захищеному варіанті. Сполучення сполуки формули V-4 зі сполукою формули B-9 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує захищений піроло[3,4-с]піридин-1-он формули V-5 (R²=CH₂N(R⁸)Boc). На

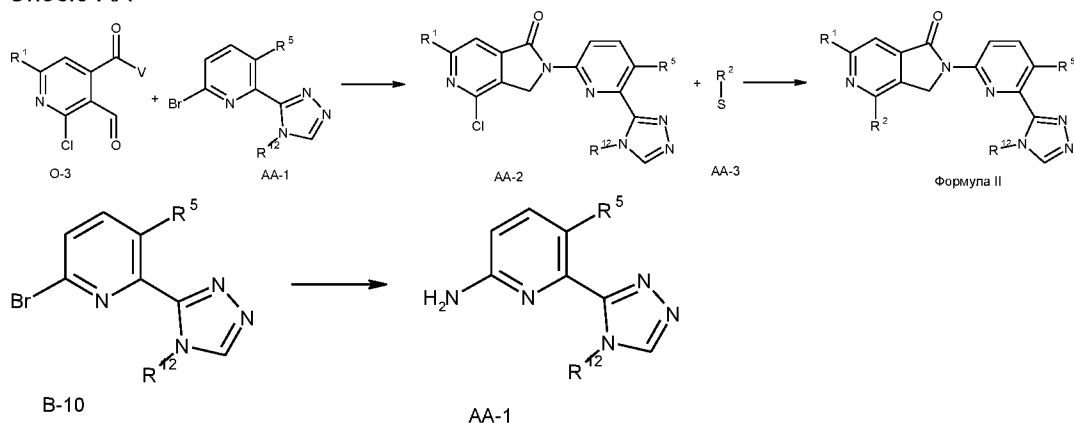
даній стадії, the R¹ замісник в В-9 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула V-5, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули V-5 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

5 Спосіб W



Спосіб W стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, опосередковане нікелем фото-окисно-відновне крос-сполучення сполуки формули C-2 (Y=N(R⁸)Boc) та W-1 забезпечує сполуку формули B-9. На даній стадії замісник R¹ в W-1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Сполука формули B-9 піддається сполученню зі сполукою формули B-10 при каталізуванні паладієм або міддю з наступним відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах з отриманням піроло[3,4-с]піридин-1-ону формули II (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)). На даній стадії замісники R⁵ та R¹² в B-10 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

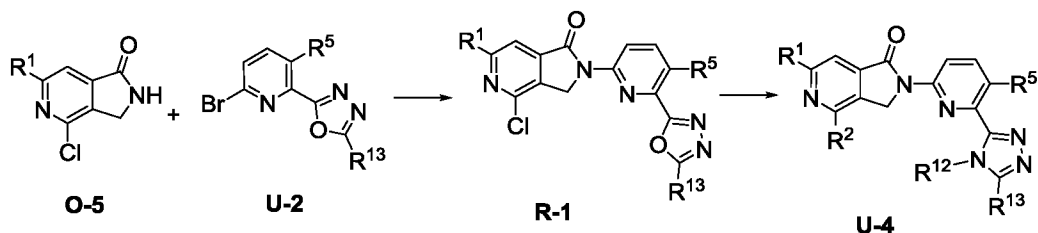
Спосіб AA



Спосіб AA стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, сполука формули O-3 (V = піперидин, диметиламін, OH, OMe, OEt, OiPr) піддається відновному амінуванню з піридином формули AA-1 з отриманням сполуки формули AA-2. На даній стадії замісник R¹ в O-3 та замісники R⁵ та R¹² в формулі AA-1 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Далі, опосередковане паладієм крос-сполучення формули AA-2 із трифторборатами або цинкатами формули AA-3 з наступним відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-он Формули II. На даній стадії замісник R² повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

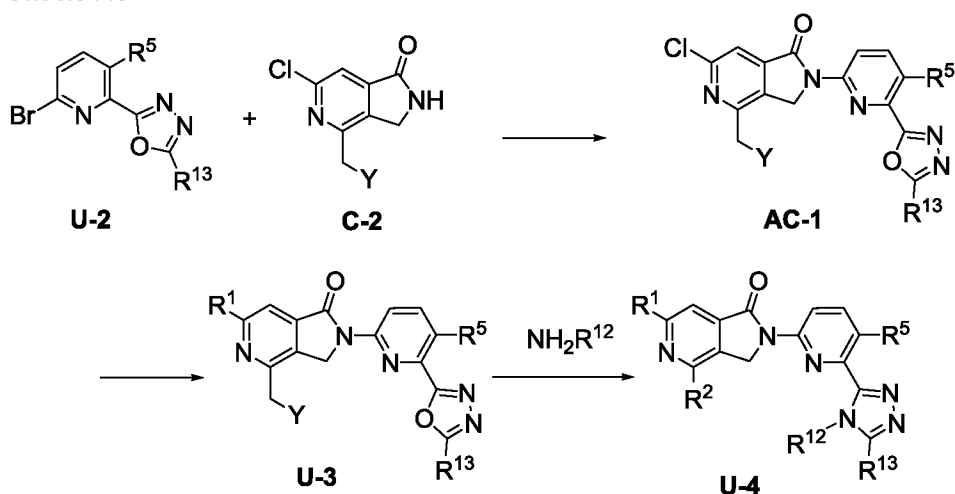
Сполука формули B-10 піддається сполученню з трет-бутилкарбамат при каталізуванні паладієм з наступним відщеплення карбаматної захисної групи в стандартних умовах з отриманням амінопіридину формули AA-1.

Спосіб AB



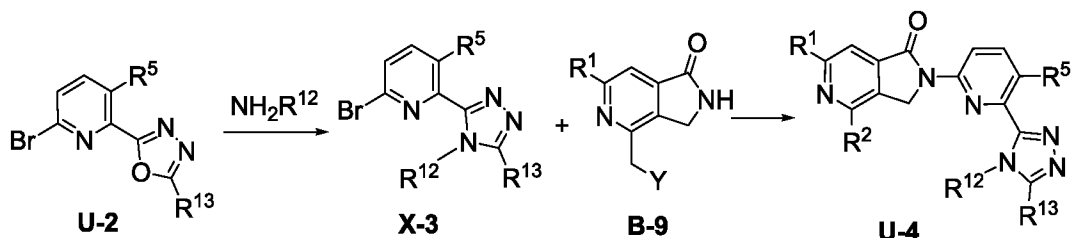
Спосіб АВ стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, сполучення сполуки формули O-5 з бромпіридином формули U-2 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує сполуку формули R-1. На даній стадії замісник R¹ формули O-5 та замісники R⁵ та R¹³ формули U-2 повинні бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Крос-сполучення Сузукі з відповідним трифторборатом або крос-сполучення Негіші з відповідним аміноалкілцинкатом з наступним зняттям захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

Спосіб АС



Спосіб АС стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, бромпіридин формули U-2 (наприклад проміжна сполука 4) піддається сполученню зі сполукою формули C-2 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням сполуки формули AC-1 (Y=N(R⁸)Boc). На даній стадії замісники R⁵ та R¹³ в U-2 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Сполука формули AC-1 піддається опосередкованому паладієм сполученню з відповідним аміном, або складним ефіром боронової кислоти, або бороновою кислотою, або тетрафторборатною сіллю з отриманням сполуки формули U-3. На даній стадії, замісник R¹ в U-3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Реакція сполуки формули U-3 з відповідним аміном забезпечує сполуку захищеного піроло[3,4-с]піридин-1-ону формули U-4. Відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)).

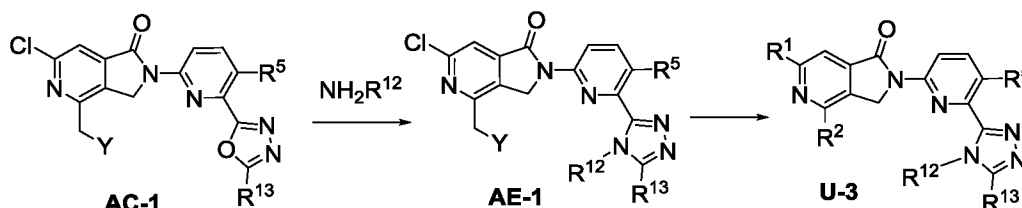
Спосіб АД



Спосіб АД стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, бромпіридин формули U-2 (наприклад проміжна сполука 4) піддається реакція з відповідним аміном з отриманням сполуки формули X-3. На даній стадії замісники R⁵ та R¹² в U-2 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Сполучення

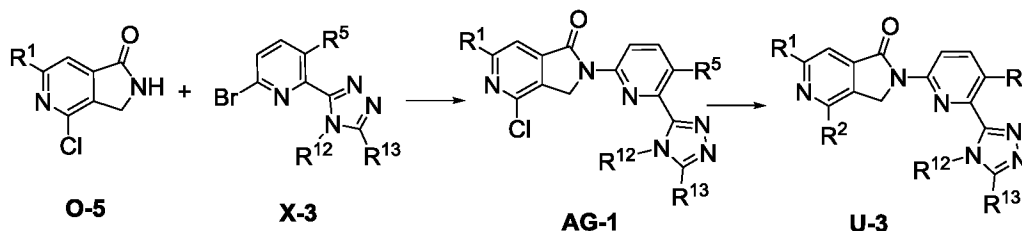
сполуки формули X-3 зі сполукою формули B-9 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням сполуки формули U-4 ($Y=N(R^8)Boc$). На даній стадії, замісник R^1 в B-9 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб AE



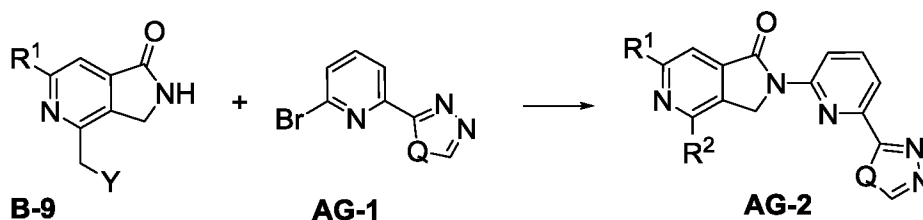
Спосіб AE стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, реакція сполуки формули AC-1 ($Y=N(R^8)Boc$) з відповідним аміном забезпечує сполуку формули AE-1. На даній стадії, замісники R^5 та R^{12} повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Сполука формули AE-1 піддається опосередкованому паладієм сполученню з відповідним аміном, або складним ефіром боронової кислоти, або бороною кислотою, або тетрафторборатною сіллю з отриманням сполуки захищеного піроло[3,4-с]піридин-1-ону формули U-4. Відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб AF



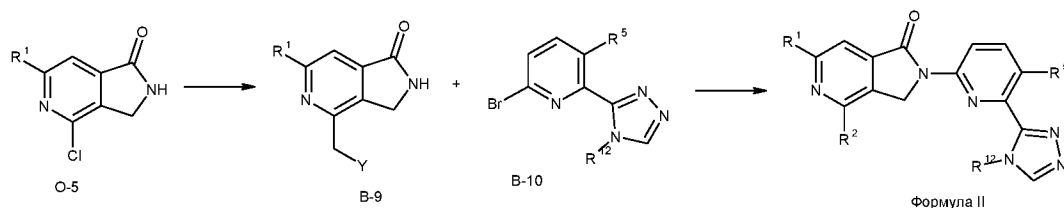
Спосіб AF стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, сполучення сполуки формули O-5 з бромпіридином X-3 при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує сполуку формули AF-1. На даній стадії замісник R^1 формули O-5, та замісник(и) R^5 , R^{12} та R^{13} формули X-3 повинні бути представленими таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Крос-сполучення Сузукі з відповідним трифторборатом або крос-сполучення Негіші з відповідним аміноалкілцинккатом з наступним зняттям захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб AG



Спосіб AG стосується синтетичної послідовності для отримання сполук формули AG-2, як зображено вище. На першій стадії, сполучення сполуки формули B-9 з бромпіридином AG-1 (пр. $Q=O$, Проміжна сполука 5 або $Q=S$, Проміжна сполука 6) при каталізуванні паладієм або міддю забезпечує сполуку формули AH-2. На даній стадії замісник R^1 формули B-9 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула AG-2, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи() в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули AG-2 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

Спосіб AH



Спосіб АН стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, на якій замісник R^1 формули О-5 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті, або

i. Опосередковане нікелем декарбоксилативне крос-сполучення сполуки формули О-5 з відповідною кислотою забезпечує сполуку формули В-9 ($Y=N(R^8)CO_2H$); або

ii. крос-сполучення Сузукі або Моландера з відповідною бороновою кислотою, складним ефіром боронової кислоти, або трифторборатною сіллю забезпечує сполуку формули В-9 ($Y=N(R^8)CO_2H$); або

iii. крос-сполучення Негіші з відповідним аміноалкілцинккатом забезпечує сполуку формули В-9 ($Y=N(R^8)CO_2H$); або

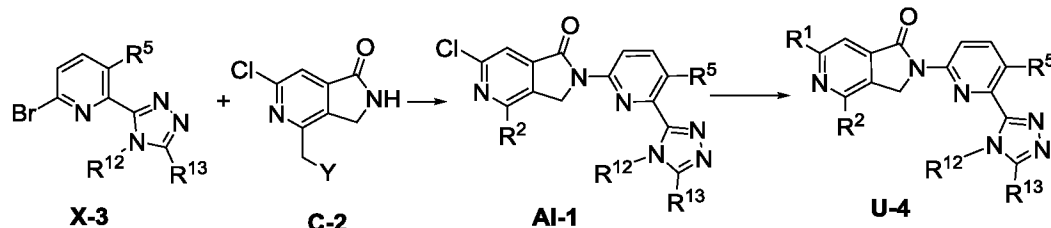
iv. Карбонілювання хлориду для формули О-5 з використанням монооксиду вуглецю та метанолу при каталізуванні паладієм забезпечує складний ефір, який потім відновлюють (В-9, $Y=OH$) та активують у вигляді мезилату (В-9, $Y=OSO_2CH_3$). На наступній стадії або

a. Безпосереднє заміщення мезилату відповідним первинним аміном з отриманням відповідного вторинного аміну формули В-9, ($Y=N(R^8)(R^9)$); або

b. Азидування (В-9, $Y=N_3$) та відновлення азидної функціональності в стандартних умовах з отриманням первинного аміну формули В-9 ($Y=NH_2$).

Сполучення сполуки формули В-9 з бромпіридинтриазолом В-10 при каталізуванні паладієм або міддю з наступним відщеплення захисної(их) групи(х) в стандартних умовах забезпечує піроло[3,4-с]піридин-1-один Формули II.

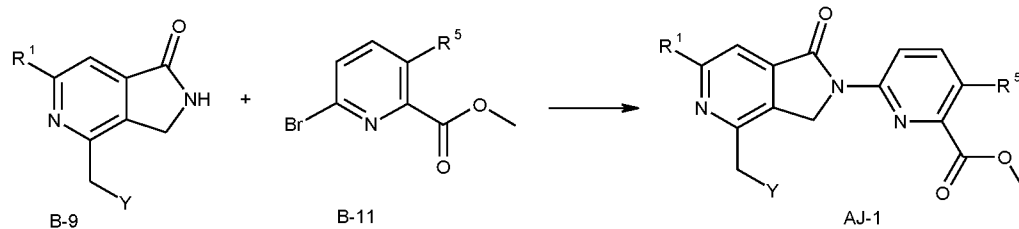
Спосіб АІ

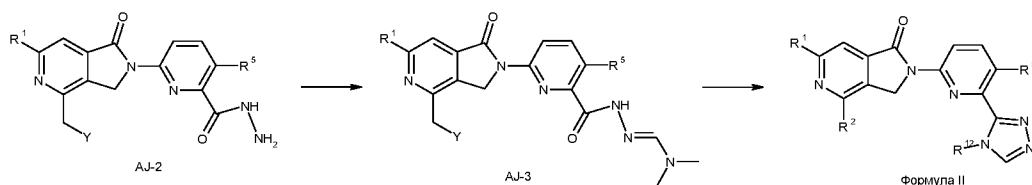


Спосіб АІ стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули U-4, як зображено вище. На першій стадії, бромпіридин формули X-3 піддається сполученню зі сполукою формули C-2 ($Y=N(R^8)CO_2H$) при каталізуванні паладієм або міддю. На даній стадії, замісники R^5 , R^{12} та R^{13} в X-3 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Сполука формули

AI-1 піддається опосередкованому паладієм сполученню з відповідним аміном, або складним ефіром боронової кислоти, або тетрафторборатною сіллю з отриманням сполуки формули U-4. На даній стадії, замісник R^1 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула U-4, або його захищеному варіанті. Відщеплення захисної(их) групи(х) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-4 ($R^2=CH_2N(R^8)(R^9)$).

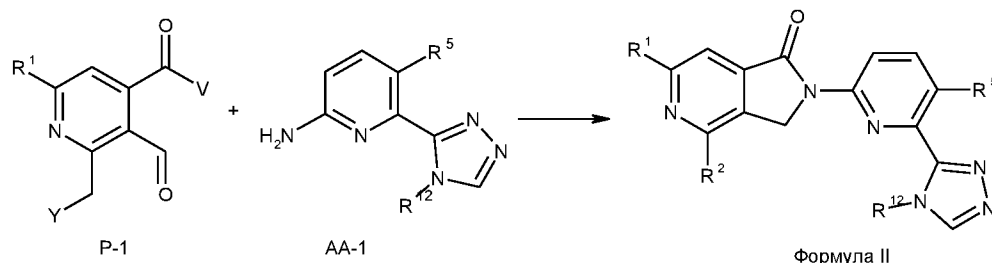
Спосіб АJ





Спосіб AJ стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. На першій стадії, сполука формули В-9 піддається сполучення з бромпіридином формули В-11 при каталізуванні паладієм або міддю з отриманням сполуки формули AJ-1. На даній стадії замісник R¹ в В-9 та замісник R⁵ в В-11 повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті. Гідразиноліз сполуки формули AJ-1 забезпечує сполуку формули AJ-2. Далі, гідразин формули AJ-2 піддається реакція з диметилформаміддиметилацеталем з отриманням сполуки формули AJ-3. Конденсація сполуки формули AJ-3 з відповідним амін (наприклад, R¹²-NH₂) з наступним відщеплення захисної(их) групи(х) в стандартних умовах дає піроло[3,4-с]піридин-1-он формули U-3 (R²=CH₂N(R⁸)(R⁹)). Під час даної стадії, замісник R¹² аміну повинен бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

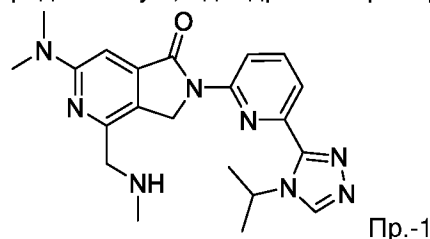
Спосіб AK



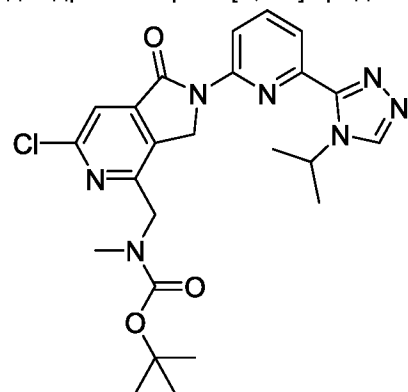
Спосіб AK стосується іншої синтетичної послідовності для отримання сполук формули II, як зображено вище. В способі AK, сполука формули P-1 піддається відновному амінуванню з піридином формули AA-1 з наступним відщеплення захисних груп з отриманням сполуки формули II. На даній стадії замісник R¹ в P-1 та замісники R⁵ та R¹² в формулі AA-1 повинні бути представленим таким самим фрагментом, як це є бажаним в кінцевому продукті, Формула II, або його захищеному варіанті.

Ілюстративні приклади

Приклад 1: 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



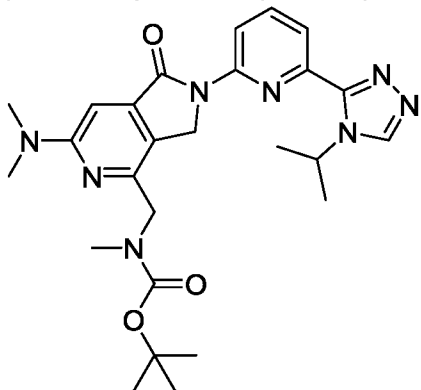
Стадія 1: трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат



В мікрохвильову ємність завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-

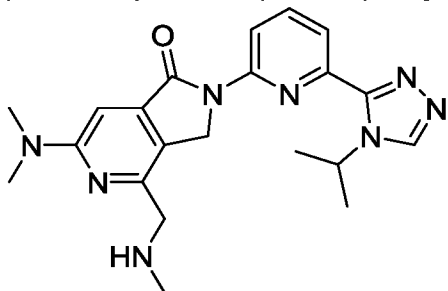
піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (224 мг, 0,72 ммоль), 2-бром-6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин (192 мг, 0,72 ммоль), калію карбонат (218 мг, 1,6 ммоль), 2-(диметиламіно)етиламін (0,04 мл, 0,36 ммоль), міді йодид (34 мг, 0,18 ммоль) та ацетонітрил (3 мл, 0,2 М). Реакції герметизували та нагрівали під дією мікрохвильового випромінення при 120 °С протягом 90 хвилин. Суміш гасили водою та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували. Отриманий в результаті залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (0-10 % метанол в 1:1 ДХМ/етилацетат) з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (210 мг, 59 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=8,44 Гц, 1 Н) 8,63-8,72 (м, 1 Н) 8,19 (с, 1 Н) 8,01 (т, J=8,01 Гц, 1 Н) 7,80 (с, 1 Н) 5,65-5,86 (м, 1 Н) 5,26 (ш.с., 2 Н) 4,63 (ш.с., 2 Н) 3,04 (с, 3 Н) 1,72 (д, J=5,26 Гц, 6 Н) 1,40 (ш.с., 9 Н). m/z (APCI+) для (C₂₄H₂₈ClN₇O₃) 497,9 (M+H)⁺.

Стадія 2: трет-бутил {[6-(диметиламіно)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат



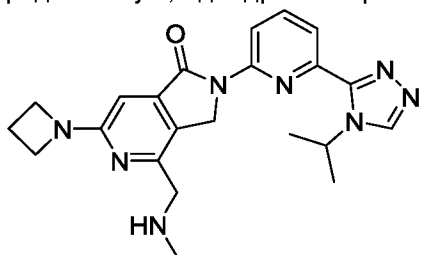
В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (50 мг, 0,10 ммоль), цезію карбонат (98,1 мг, 0,30 ммоль), 2 М диметиламін в ТГФ (0,11 мл, 0,21 ммоль), 1,4-діоксан (3 мл) та (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (8,4 мг, 0,01 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 100 °С в атмосфері азоту та давали перемішуватись протягом 16 годин. Сирю суміш об'єднували з іншою сирою партією даної реакції (210 мг масштаб). Об'єднаний матеріал фільтрували та промивали 1:10 метанол/ДХМ (30 мл). Фільтрат концентрували з отриманням коричневої твердої речовини, яку чистили з використанням колонкової хроматографії (20:1 ДХМ/метанол) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (160 мг, середній вихід 61 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,72 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,40 (с, 1Н), 8,09 (ш.с., 1Н), 7,98-7,90 (м, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 5,81-5,41 (м, 1Н), 5,14-4,90 (м, 2Н), 4,49 (с, 2Н), 3,16 (с, 6Н), 3,02 (с, 3Н), 1,72-1,62 (м, 6Н), 1,46-1,29 (м, 9Н) m/z (APCI+) для (C₂₆H₃₄N₈O₃) 507,3 (M+H)⁺.

Стадія 3: 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



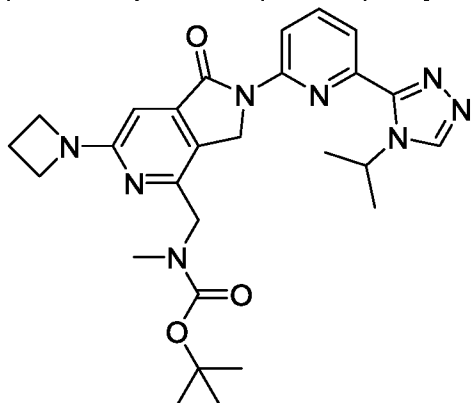
В колбу завантажували трет-бутил {[6-(диметиламіно)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (43 мг, 0,09 ммоль) та етилацетат (2 мл). Розчин охолоджували до 5 °С, та додавали 4 М розчин HCl в етилацетаті (5 мл). Реакційній суміші давали нагрітись до 20 °С та перемішуватись протягом 1 години, по завершенню якої реакційна суміш ставала суспензією. Суспензію фільтрували, та тверді речовини збирали з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (35 мг, 93 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,27 (ш.с., 2Н), 9,20 (с, 1Н), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 5,48 (квін., J=6,8 Гц, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 4,32 (ш.т., J=5,6 Гц, 2Н), 3,18 (с, 6Н), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3Н), 1,61 (д, J=6,8 Гц, 6Н). m/z (APCI+) для (C₂₁H₂₆N₈O) 429,1 (M+Na)⁺.

Приклад 2: 6-(азетидин-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



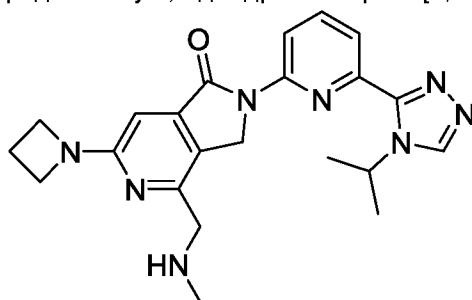
Пр.-2

Стадія 1: трет-бутил {[6-(азетидин-1-іл)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (70,0 мг, 0,14 ммоль), азетидину гідрохлорид (39 мг, 0,42 ммоль), цезію карбонат (210 мг, 0,65 ммоль), (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (11,8 мг, 0,014 ммоль) та 1,4-діоксан (2,8 мл, 0,05 М). Реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 18 годин по завершенню якої додавали ще азетидин (39 мг, 0,42 ммоль) та (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (11,8 мг, 0,014 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 24 годин при 110 °С. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та чистили з використанням колонкової хроматографії (0-10 % метанол в 1:1 ДХМ/етилацетат) з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (45 мг, 62 %). m/z (APCI+) для (C₂₇H₃₄N₈O₃) 519,95 (M+H)⁺.

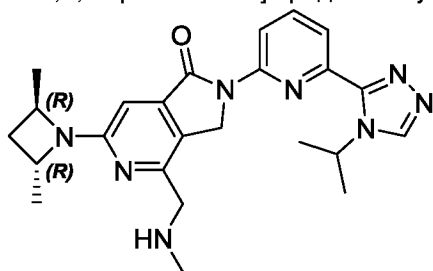
Стадія 2: 6-(азетидин-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



В колбу завантажували трет-бутил {[6-(азетидин-1-іл)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат (45 мг, 0,09 ммоль) та ДХМ (3 мл, 0,03 М). Додавали трифтороцтову кислоту (0,8 мл, 10 ммоль), та реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш азеотропно дистильовали з толуолом (2×), та отриманий в результаті залишок чистили з використанням SFC (NA-Morpholine 60 Å 5мкм, 150 × 21,2 мм колонкою при 40 °С, елюювали градієнтом 12-30 % MeOH в CO₂, лінійно змінюючись протягом 7 хв. Тиск підтримували на 120 барах зі швидкістю потоку 85 мл/хв., відслідковуючи за УФ 224 нм) з отриманням названої сполуки (17 мг, 48 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83-8,93 (м, 1 H) 8,50-8,62 (м, 1 H) 7,97-8,08 (м, 1 H) 7,83-7,93 (м, 1 H) 6,36-6,55 (м, 1 H) 5,51 (дт, J=13,42, 6,68 Гц, 1 H), 5,06-5,18 (м, 2 H) 3,87-3,98 (м, 4 H) 3,66-3,81 (м, 2 H) 2,24-2,32 (м, 5 H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6

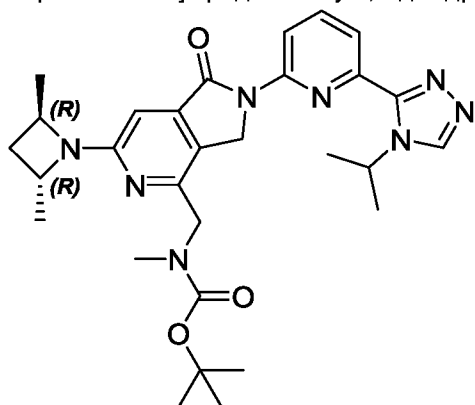
H). m/z (APCI+) для ($C_{22}H_{26}N_8O$) 420,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 3: 6-[(2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



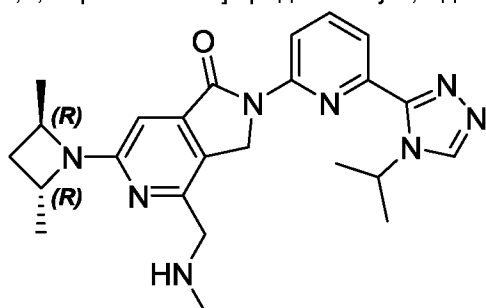
Пр.-3

5 Стадія 1: трет-бутил [(6-[(2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат



10 В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), (2R, 4R)-2,4-диметилазетидину гідрохлорид (45,6 мг, 0,40 ммоль) та 1,4-діоксан (4 мл, 0,05 M). Цезію карбонат (196 мг, 0,60 ммоль) додавали з наступним додаванням (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонату (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 100 °C в атмосфері азоту. Суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) та промивали насиченим сольовим розчином (3 × 30 мл). Органічний шар сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням залишку, який чистили з використанням препаративної ТШХ (силікагель, 1:4 петролейний ефір/етилацетат, двічі) з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (40 мг, 36 %). ТШХ $R_f=0,3$ (EtOAc, Візуалізація в УФ). 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,95 (с, 1H), 8,60 (д, $J=8,31$ Гц, 1H), 8,05-8,15 (м, 1H), 7,88-7,97 (м, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,51 (ш.с., 1H), 5,06 (ш.д., $J=19,32$ Гц, 2H), 4,32-4,53 (м, 4H), 3,57 (с, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,08 (ш. т., $J=6,36$ Гц, 2H), 1,56-1,70 (м, 6H), 1,37 (ш.с., 11H), 1,09-1,28 (м, 6H). m/z для ($C_{29}H_{38}N_8O_3$) 569,4 ($M+Na$)⁺.

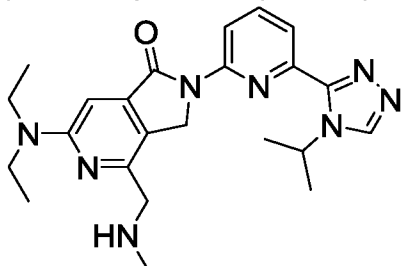
Стадія 2: 6-[(2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



25 В колбу завантажували трет-бутил [(6-[(2R, 4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (40 мг, 0,07 ммоль) та ДХМ (3 мл, 0,02) та охолоджували до нижче 10 °C. Трифтороцтову кислоту (0,06 мл, 0,73 ммоль) додавали по краплям, та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури. Після 2 годин перемішування реакційну суміш додавали до криги з водою (20 мл). Тверду речовину натрію бікарбонату додавали доки pH

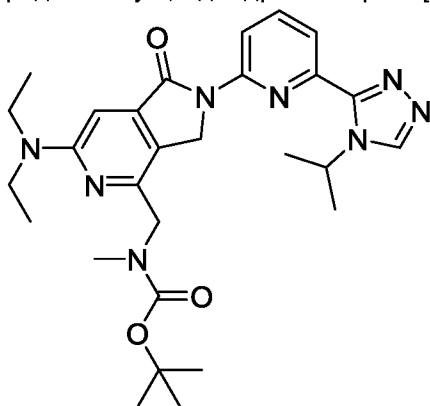
розчину не дорівнював 9. Водний шар екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті залишок чистили з використанням хроматографії (0-10 % метанол в ДХМ) з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (20 мг, 61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,83-8,93 (м, 1 H) 8,50-8,62 (м, 1 H) 7,97-8,08 (м, 1 H) 7,83-7,93 (м, 1 H) 6,36-6,55 (м, 1 H) 5,51(дт, J=13,42, 6,68 Гц, 1 H) 5,06-5,18 (м, 2 H) 3,87-3,98 (м, 4 H) 3,66-3,81 (м, 2 H) 2,24-2,32 (м, 6 H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6 H). m/z (APCI+) для (C₂₄H₃₀N₈O) 447,2 (M+H)⁺.

Приклад 4: 6-(діетиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



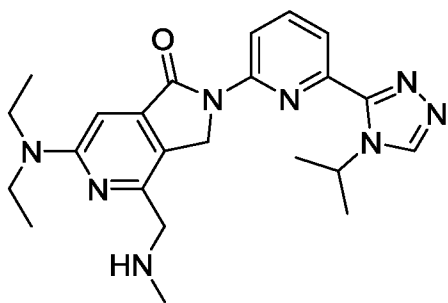
Пр.-4

Стадія 1: трет-бутил {[6-(діетиламіно)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



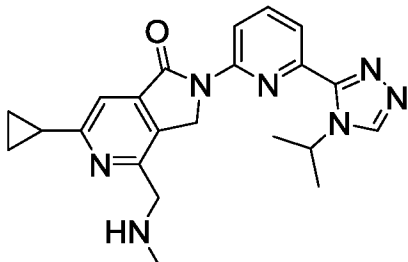
В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), діетиламін (0,04 мл, 0,40 ммоль), цезію карбонат (229 мг, 0,70 ммоль) та 1,4-діоксан (4 мл, 0,05 М). Додавали (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш дегазували газоподібним азотом (три рази) та нагрівали протягом 16 годин при 100 °С, по завершенню якої додавали діетиламін (0,04 мл, 0,40 ммоль) та (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (16,8 мг, 0,02 ммоль). Реакційну суміш дегазували газоподібним азотом (три рази) та нагрівали протягом 16 годин при 100 °С. Суміш додавали до води (15 мл) та екстрагували етилацетатом (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (15 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням неочищеної сполуки у вигляді жовтої смоли (100 мг). Неочищену речовину чистили з використанням препаративної ТШХ (20:1 етилацетат/метанол, R_f=0,5 в етилацетаті, візуалізація в УФ) з отриманням жовтої твердої речовини (60 мг). Сполуку додатково чистили з використанням препаративної ВЕРХ з використанням води (0,04 % NH₃H₂O+10 mM NH₄HCO₃) як рухомої фази на колонці Waters Xbridge Prep PBD C18 150*30 10 мкм. Це дає названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (40 мг, 37 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,98-7,93 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,78-5,45 (м, 1H), 5,09 (ш.с., 2H), 4,48 (с, 2H), 3,60 (кв., J=7,1 Гц, 4H), 3,08-3,02 (м, 3H), 1,74-1,66 (м, 6H), 1,46-1,30 (м, 9H), 1,23 (т, J=7,0 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₈H₃₈N₈O₃) 535,4 (M+H)⁺.

Стадія 2: 6-(діетиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



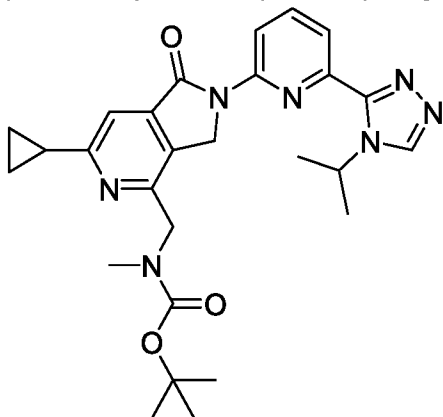
В колбу завантажували трет-бутил {[6-(діетиламіно)-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-
 триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат (40 мг,
 0,075 ммоль) та етилацетат (5 мл, 0,02 М) та охолоджували до 0 °С. Розчин 4М гідрохлоридної
 5 кислоти в етилацетаті (5 мл, 20 ммоль) додавали по краплям. Розчину давали нагрітися до
 кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Додавали метанол (3 мл), та
 реакційну суміш перемішували протягом 1 години, та суміш концентрували в вакуумі.
 Отриманий в результаті залишок ліофілізували протягом 16 годин з отриманням названої
 сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (28 мг, 79 %). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,76
 10 (ш.с., 1H), 9,60 (ш.с., 2H), 8,69 (ш.д., J=8,2 Гц, 1H), 8,18 (ш. т., J=7,6 Гц, 1H), 7,98 (ш.д., J=7,2 Гц,
 1H), 6,85 (с, 1H), 5,65-5,48 (м, 1H), 5,22 (ш.с., 2H), 4,25 (ш.с., 2H), 3,63 (ш.д., J=6,6 Гц, 4H), 2,77-
 2,58 (м, 3H), 1,65 (ш.д., J=6,1 Гц, 6H), 1,15 (ш. т., J=6,5 Гц, 6H)].m/z (APCI+) для (C₂₃H₃₀N₈O)
 435,3 (M+H)⁺.

Приклад 5: 6-циклопропіл-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-
 15 іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-5

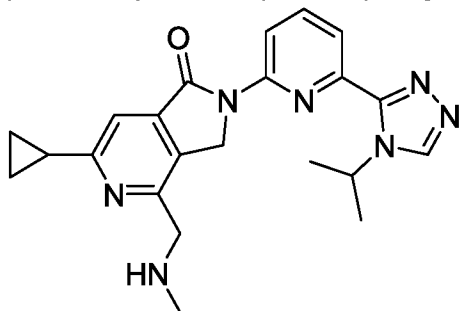
Стадія 1: трет-бутил [(6-циклопропіл-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-
 іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил]метилкарбамат



В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-
 іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20
 ммоль), калію циклопропілтрифторборат (59,4 мг, 0,40 ммоль), паладію ацетат (9,0 мг, 0,04
 ммоль), ді(1-адамантил)-н-бутилфосфін (21,6 мг, 0,06 ммоль), цезію карбонат (196 мг, 0,60
 ммоль), воду (0,25 мл) та толуол (2,5 мл, 0,08 М). Реакційну суміш нагрівали протягом 20 годин
 25 при 110 °С, по завершенню якої реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл). Розчин
 промивали насиченим сольовим розчином (3 × 30 мл), сушили над натрію сульфатом,
 фільтрували та концентрували. Отриманий в результаті залишок чистили з використанням
 колонкової хроматографії (0-5 % метанол в ДХМ) з отриманням названої сполуки у вигляді
 майже білої твердої речовини (80 мг, 79 %), ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,62 (д,
 30 J=7,95 Гц, 1H), 8,12 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,46 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 5,50 (ш.с., 1H),
 5,20(ш.с., 2H), 4,55 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 1H), 1,58 (ш.с., 6H), 1,18-1,45 (м, 9H), 0,93-

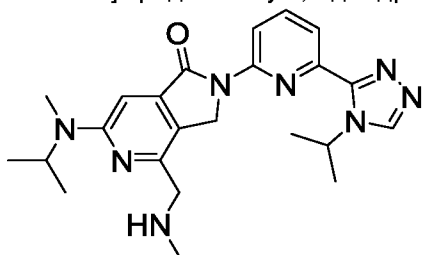
1,05 (м, 4H)). m/z (APCI+) для ($C_{27}H_{33}N_7O_3$) 404,2 ($M+H$)⁺.

Стадія 2: 6-циклопропіл-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



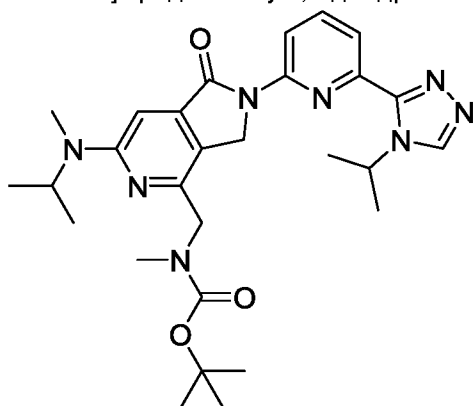
В колбу завантажували трет-бутил [(6-циклопропіл-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (80 мг, 0,16 ммоль) та ДХМ (3 мл, 0,5 М). Розчин охолоджували до нижче 10 °С та ТФО (0,12 мл, 1,6 ммоль) додавали по краплям. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішуватися протягом 2 годин. Розчин розбавляли водою з кригою (20 мл), та додавали твердий натрію бікарбонат доки водний шар не досягав ~ рН 9. Шари розділяли, та водний шар екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували в вакуумі з отриманням неочищеного залишку. Даний матеріал чистили з використанням колонкової хроматографії (0-10 % метанол в ДХМ) з отриманням названої сполуки у вигляді майже білої твердої речовини (30 мг, 47 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,31 Гц, 1H), 8,11 (т, J=8,01 Гц, 1H), 7,94-8,00 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 5,58 (квін., J=6,76 Гц, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,93 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,32 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6H), 0,97-1,04 (м, 4H). m/z (APCI+) для ($C_{22}H_{25}N_7O$) 404,2 ($M+H$)⁺.

Приклад 6: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-6

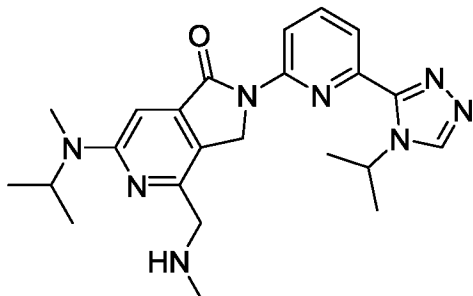
Стадія 1: трет-бутил метил[(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат



В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (96 мг, 0,19 ммоль), N-метилізопропіламін (0,1 мл, 0,96 ммоль), цезію карбонат (188 мг, 0,58 ммоль), (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (16 мг, 0,019 ммоль), та 1,4-діоксан (3,9 мл). Реакційну суміш нагрівали протягом 18 годин при 100 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через шар целіту® та промивали 10 % метанолом в ДХМ. Фільтрат концентрували в вакуумі, та

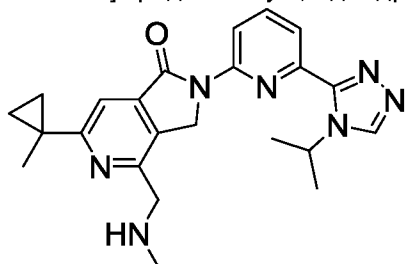
отриманий в результаті матеріал чистили з використанням колонкової хроматографії (0-10 % метанол в 1:1 ДХМ/етилацетат) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (60 мг, 58 %). m/z (APCI+) для ($C_{28}H_{38}N_8O_3$) 535,3 ($M+H$)⁺.

Стадія 2: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



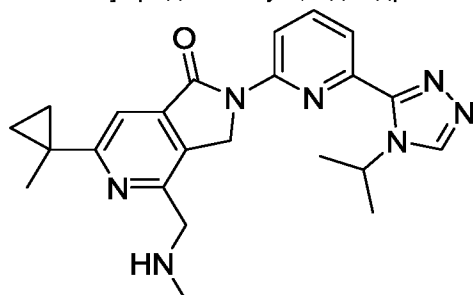
В колбу завантажували трет-бутил метил[(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат (60 мг, 0,11 ммоль) та ДХМ (6 мл). Додавали 4 н. розчин гідрохлориду в 1,4-діоксані (2 мл, 8,0 ммоль), та розчину давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин частково концентрували в вакуумі та потім азеотропно дистилювали з толуолом (2×). Отриманий в результаті матеріал чистили з використанням SFC (колонка DCPak SFC-B 150 × 21,2 мм, 5 мкм при 40 °С, елюювали градієнтом 15-35 % метанолу в діоксиді вуглецю, лінійно змінюючись протягом 7 хв., тиск підтримували на 120 барах зі швидкістю потоку 85 мл/хв.) з отриманням названої сполуки у вигляді твердої речовини (28,9 мг, 59 %), 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,95 (с, 1 H) 8,63 (д, $J=7,95$ Гц, 1 H) 8,10 (т, $J=8,01$ Гц, 1 H) 7,95 (д, $J=7,21$ Гц, 1 H) 6,81 (с, 1 H) 5,54 (дт, $J=13,36, 6,71$ Гц, 1 H) 5,15 (с, 2 H) 4,89-5,05 (м, 1 H) 3,98 (с, 2 H) 2,89 (с, 3 H) 2,48 (с, 3 H) 1,59 (д, $J=6,72$ Гц, 6 H) 1,16 (д, $J=6,72$ Гц, 6 H). m/z (APCI+) для ($C_{23}H_{30}N_8O$) 435,0 ($M+H$)⁺.

Приклад 7: 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-7

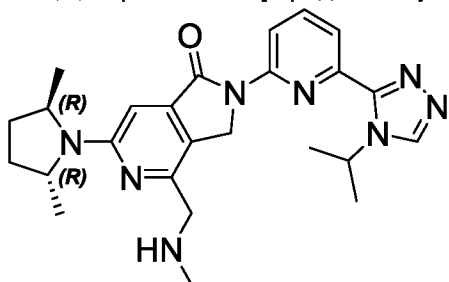
Стадія 1: 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (88 мг, 0,18 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-метилциклопропіл)-1,3,2-діоксаборолан (43 мг, 0,26 ммоль), паладію ацетат (7,9 мг, 0,035 ммоль), ді(1-адамантил)-п-бутилфосфін (19 мг, 0,053 ммоль), цезію карбонат (172 мг, 0,53 ммоль), толуол (4 мл) та воду (0,4 мл). Суміш дегазували азотом протягом 8 хвилин, потім нагрівали протягом 4 годин при 110 °С. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту® та концентрували в вакуумі. Отриманий в результаті матеріал чистили з використанням колонкової хроматографії (0-80 % етилацетат в гептані) з отриманням світло-жовтої твердої речовини (96 мг), яку переносили безпосередньо на наступну стадію. В колбу завантажували виділену тверду речовину, ДХМ (2 мл), та трифтороцтову кислоту (0,4 мл).

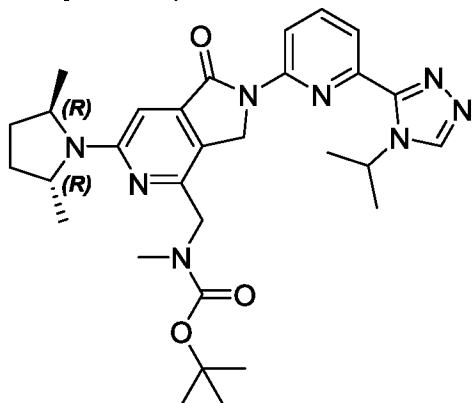
Реакційній суміші давали перемішуватись при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували та чистили з використанням ВЕРХ з оберненою фазою (5-100 % рухома фаза В в рухомій фазі А, Рухома фаза А: 0,05 % ТФО у воді (об./об.), Рухома фаза В: 0,05 % ТФО в ацетонітрилі (об./об.), колонка Waters Sunfire C18 19 × 100, 5 мкм, швидкість потоку: 25 мл/хв.) з отриманням названої сполуки у вигляді твердої речовини (94 мг, 90 % за 2 стадії). ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (с, 1 H) 8,63 (д, J=8,44 Гц, 1 H) 8,14 (т, J=7,98 Гц, 1 H) 7,95 (д, J=7,70 Гц, 1 H) 7,71 (с, 1 H) 5,43 (квін., J=6,60 Гц, 1 H) 5,23 (с, 2 H) 4,48 (с, 2 H) 2,77 (с, 3 H) 1,57-1,62 (м, 9 H) 1,42-1,47 (м, 2 H) 0,92-0,97 (м, 2 H). m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₇N₇O) 418,2 (M+H)⁺.

Приклад 8: 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



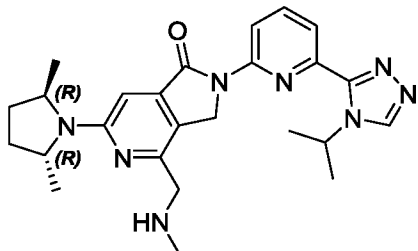
Пр.-8

Стадія 1: трет-бутил [(6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат



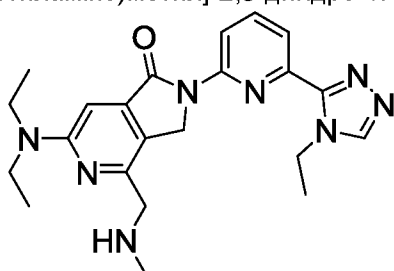
В колбу завантажували трет-бутил [(6-хлор-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (100 мг, 0,20 ммоль), (2R,5R)-2,5-диметилпіролідинілу HCl сіль (55 мг, 0,40 ммоль), цезію карбонат (196 мг, 0,60 ммоль), 1,4-діоксан (3 мл) та (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (17 мг, 0,02 ммоль). Атмосферу замінювали на газоподібний азот, та реакційну суміш нагрівали протягом 40 годин при 100 °С. Суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли ДХМ (50 мл). Розчин промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням жовтої смоли. Неочищену речовину чистили з використанням препаративної ТШХ (1:4 петролейному ефірі/етилацетат) з отриманням названої сполуки у вигляді світло-зеленої твердої речовини (10 мг, 9 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,73 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,11 (ш.с., 1H), 8,00-7,90 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,82-5,47 (м, 1H), 5,15-4,93 (м, 2H), 4,63-4,40 (м, 2H), 3,05 (ш.с., 3H), 2,30 (ш.с., 2H), 1,73-1,66 (м, 8H), 1,45-1,30 (м, 11H), 1,21 (д, J=6,1 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₃₀H₄₀N₈O₃) 561,4 (M+H)⁺.

Стадія 2: 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



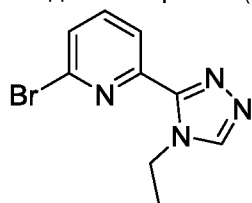
В колбу завантажували трет-бутил [(6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]метилкарбамат (10 мг, 0,018 ммоль) та ДХМ (3 мл) та охолоджували до 0 °С. Трифтороцтова кислота (0,2 мл) додавали по краплям. Розчину давали нагрітися до 25 °С та перемішували протягом 3 годин. Суміш розбавляли водою з кригою (10 мл), та рН регулювали до рН=9 за рахунок додавання твердого натрію карбонату. Шари розділяли, водний шар екстрагували ДХМ (3 × 20 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (2 × 30 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (8 мг, 97 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (с, 1Н), 8,62 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,14-8,06 (м, 1Н), 7,95 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 6,64 (с, 1Н), 5,55 (тд, J=6,7, 13,3 Гц, 1Н), 5,21-5,08 (м, 2Н), 4,27 (ш.с., 1Н), 3,95-3,85 (м, 2Н), 2,43 (с, 3Н), 2,23 (ш.с., 2Н), 1,65 (ш.д., J=5,5 Гц, 2Н), 1,58 (д, J=6,7 Гц, 6Н), 1,36-1,28 (м, 2Н), 1,17-1,07 (м, 6Н). m/z (APCI+) для (C₂₅H₃₂N₈O) 483,3 (M+Na)⁺.

Приклад 9: 6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



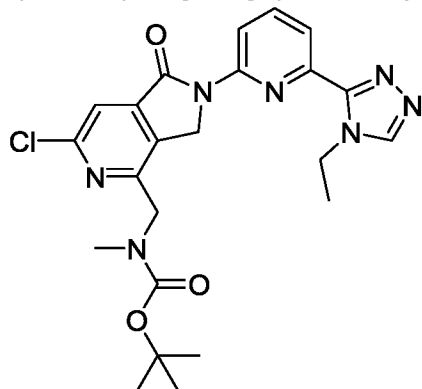
Пр.-9

Стадія 1: 2-бром-6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



В колбу завантажували N'-[(6-бромпіридин-2-іл)карбоніл]-N,N-диметилгідразоноформамід (2,0 г, 7,4 ммоль), етиламін (0,5 мл, 333 мг, 7,4 ммоль), оцтову кислоту (3 мл) та ацетонітрил (15 мл, 0,5 М). Розчин нагрівали протягом 16 годин при 95 °С. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (10 мл) та водою (10 мл). Твердий калію карбонат додавали доки рН водного шару не ставав ~ рН 8. Шари розділяли, та водний шар екстрагували етилацетатом (3 × 30 мл). Об'єднаний органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного продукту (1,8 г) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину розбавляли етилацетатом (0,3 мл) та петролейним ефіром (3 мл), перемішували протягом 5 хвилин та фільтрували. Це дає названу сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,5 г, 80 %). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,32 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,24 (с, 1Н), 7,70 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,59 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3Н). m/z (APCI+) для (C₉H₉BrN₄), 252,7 (M+H)⁺.

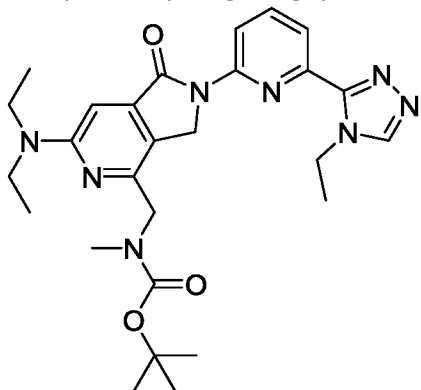
Стадія 2: трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат



В колбу завантажували трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)(метил)карбамат (100 мг, 0,32 ммоль), 2-бром-6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

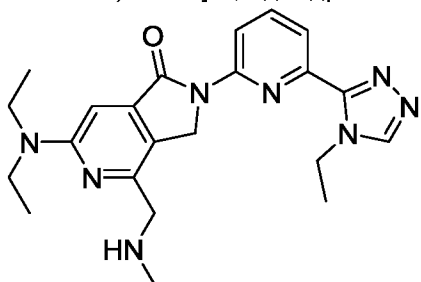
(97,4 мг, 0,39 ммоль), міді йодид (15,3 мг, 0,08 ммоль), калію карбонат (97,5 мг, 0,71 ммоль) та ацетонітрил (5 мл, 0,06 М). Розчин барботували газоподібним азотом протягом 5 хвилин, герметизували, та нагрівали протягом 1,5 годин при 120 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли ДХМ (100 мл). Розчин промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над безводним натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням жовтої смоли (200 мг). Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (10:1 ДХМ/MeOH) з отриманням названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (120 мг, 77 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (ш.д., J=6,8 Гц, 1H), 7,97 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,24 (ш.с., 2H), 4,72 (ш.с., 2H), 4,68-4,63 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 1,47-1,28 (м, 12H). m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₆ClN₇O) 484,1 (M+H)⁺.

Стадія 3: трет-бутил ((6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат



В колбу завантажували трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат (120 мг, 0,25 ммоль), цезію карбонат (242 мг, 0,74 ммоль), діетиламін (0,05 мл, 0,52 ммоль) та 1,4-діоксан (4 мл, 0,06 М). Додавали (2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл)[2-(2'-аміно-1,1'-біфеніл)]паладію(II) метансульфонат (20,7 мг, 0,025 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 16 годин при 100 °С в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) та промивали насиченим сольовим розчином (3 × 30 мл). Органічний шар сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували з отриманням неочищеного залишку. Неочищену речовину чистили з використанням колонкової хроматографії (10:1 ДХМ/метанол) з отриманням названої сполуки (60 мг, 46 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,78-8,69 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,17-8,08 (м, 1H), 7,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,10-4,92 (м, 2H), 4,72 (ш.с., 2H), 4,50 (ш.с., 2H), 3,59 (кв., J=7,3 Гц, 4H), 2,99 (ш.с., 3H), 1,46-1,31 (м, 11H), 1,21 (т, J=7,0 Гц, 6H). m/z (APCI+) для (C₂₇H₃₆N₈O₃) 521,3 (M+H)⁺.

Стадія 4: 6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



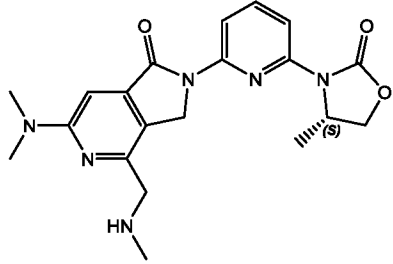
В колбу завантажували трет-бутил ((6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат (60 мг, 0,12 ммоль) та етилацетат (2 мл, 0,06 М), та реакційну суміш охолоджували до нижче 5 °С. Додавали розчин 4 М гідрохлоридної кислоти в етилацетаті (5 мл, 20 ммоль), та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували з отриманням жовтої твердої речовини. Неочищену речовину чистили з використанням препаративної ВЕРХ з використанням води (0,05 % HCl)/ацетонітрил на колонці PhenomenexSynergi C18 150 × 30 мм *4 мкм з отриманням названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (30 мг, 57 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,28 (ш.д., J=5,8 Гц, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (кв., J=6,8 Гц, 4H), 2,73 (т, J=5,3 Гц,

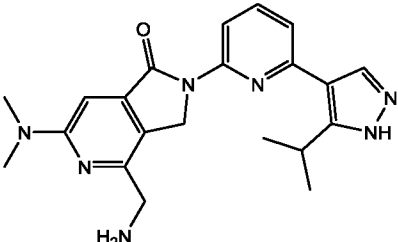
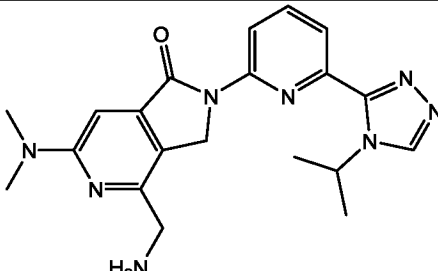
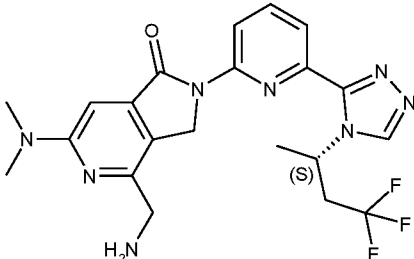
3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,16 (т, J=6,9 Гц, 6H).m/z (APCI+) для (C₂₂H₂₈N₈O) 442,9 (M+Na)⁺.

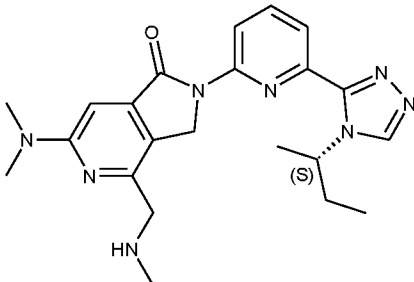
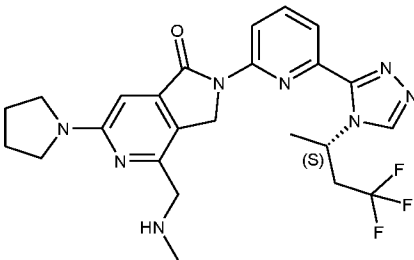
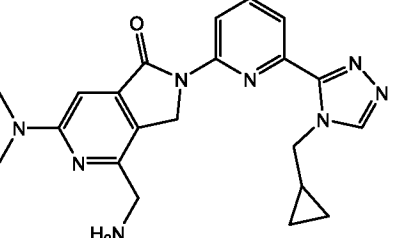
Додаткові сполуки за винаходом були отримані шляхом модифікації способів, проілюстрованих в даному документі. За винятком випадків, коли вказано інше, всі сполуки, які мають хіральні центри, були отримані та/або виділені як одиничний енантіомер, який має відому відносну конфігурацію. Сполуки позначені як "абсолютна стереохімія невідома", як правило, були отримані з рацемічних проміжних сполук, та розділені на одиничні енантіомери за відповідним способом хіральної препаративної SFC, перед тим, як їх охарактеризували та досліджували. Коли абсолютна стереохімія є невідомою для пари енантіомерів, стереохімія, представлена в таблиці 1, є призначеною на основі ознаки обертання площини поляризації світла ([α]_D²⁰) та відповідної біологічної активності, за аналогією до сполук, які мають відомі абсолютні конфігурації. Сполуки позначені як "абсолютна стереохімія відома", як правило, були отримані з хіральних проміжних сполук, які мають відому стереохімію.

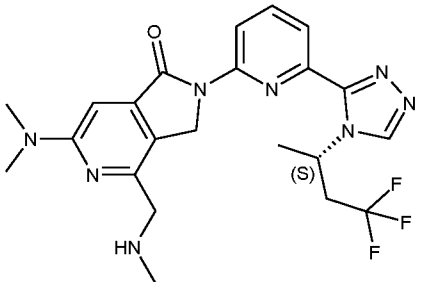
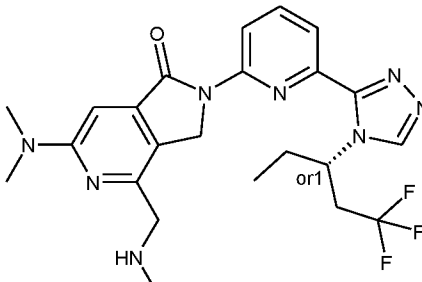
Вибрані сполуки та їх відповідні характеристичні дані є представленими в таблиці 1 нижче, при цьому спосіб, який використовується для отримання сполуки, надається в дужках нижче номера приклада:

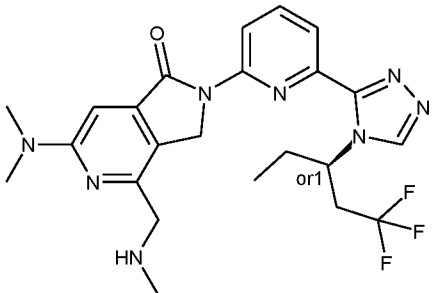
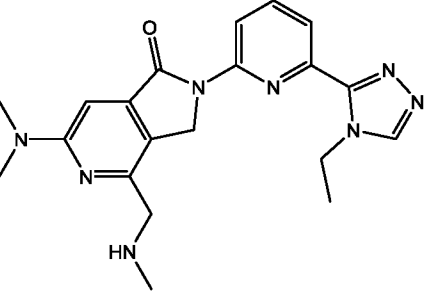
Таблиця 1

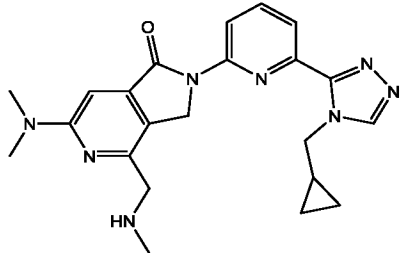
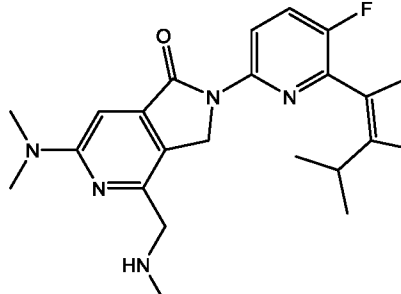
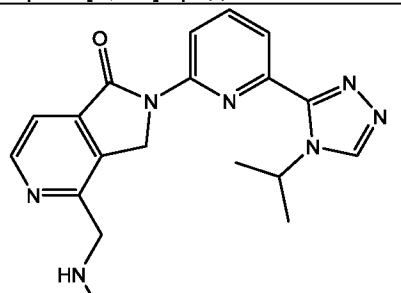
Пр. No.	Структура/назва за IUPAC	PX-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площини поляризації світла; стереохімічні примітки
1-9	В тексті способів		
10 (D)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	397,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (ш.с., 2H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,15-4,99 (м, 2H), 4,98-4,90 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,40-4,30 (м, 2H), 4,17 (дд, J=3,8, 8,5 Гц, 1H), 3,17 (с, 6H), 2,72 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,49 (д, J=6,3 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома

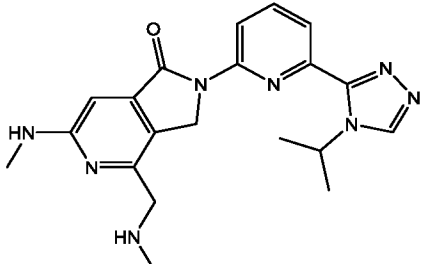
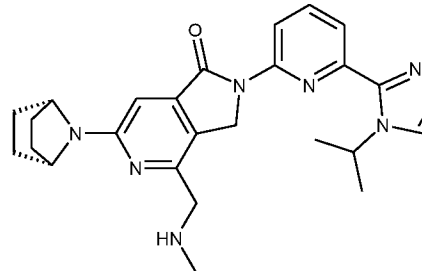
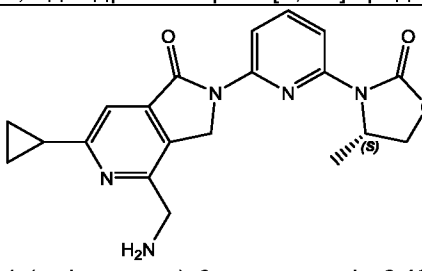
11 (E)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[5-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 392,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,48 (ш.с., 3H), 8,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,89 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,24 (ш.д., J=5,5 Гц, 2H), 3,96-3,95 (м, 1H), 3,17 (с, 6H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 6H)
12 (B)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	393,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,07 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38 (ш.с., 3H), 8,14 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=0,6, 7,6 Гц, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,54-5,41
13 (B)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4Н-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 429	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,27 (ш.с., 2H), 9,20 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,48 (квін., J=6,8 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,32 (ш. т., J=5,6 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,61 (д, J=6,8 Гц, 6H) абсолютна стереохімія відома

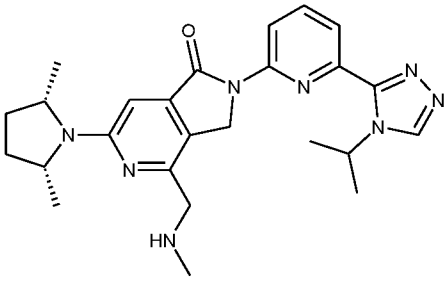
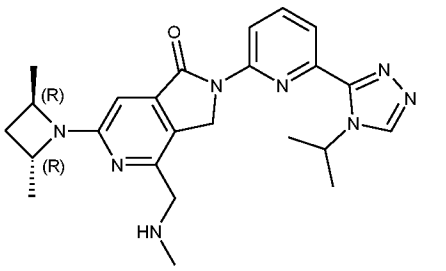
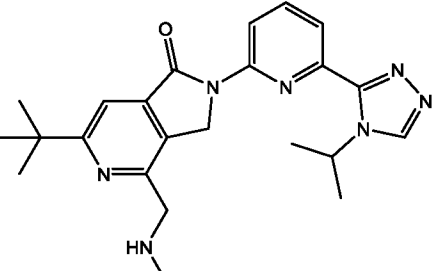
14 (B)	 2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 443	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,22 (с, 1H), 8,67 (ш.д., J=8,5 Гц, 1H), 8,15 (ш. т., J=8,2 Гц, 1H), 7,96 (ш.д., J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,34 (ш.д., J=6,3 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,29 (ш.с., 2H), 3,18 (с, 6H), 2,78-2,68 (м, 3H), 2,06-1,86 (м, 2H), 1,60 (ш.д., J=6,5 Гц, 3H), 0,83 (ш.т., J=7,2 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома
15 (B)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(піролідиніл-1-іл)-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	500,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,10 (с, 1H) 8,65 (д, J=8,31 Гц, 1H) 8,12 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,96 (д, J=7,46 Гц, 1H) 6,65 (с, 1H) 5,87-6,12 (м, 1H) 5,13 (д, J=11,13 Гц, 2H) 3,92 (с, 2H) 3,48 (ш.с., 4H) 2,44 (с, 3H) 1,94-2,07 (м, 4H) 1,91 (с, 2H) 1,68 (д, J=6,72 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома
16 (B)	 4-(амінометил)-2-{6-[4-(циклопропілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-(диметиламіно)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	405,2	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,04 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,55 (ш.с., 3H), 8,18-8,11 (м, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,50 (д, J=7,0 Гц, 2H), 4,23 (ш.д., J=5,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 1,49 (ш.д., J=7,5 Гц, 1H), 0,66-0,59 (м, 2H), 0,56-0,50 (м, 2H)

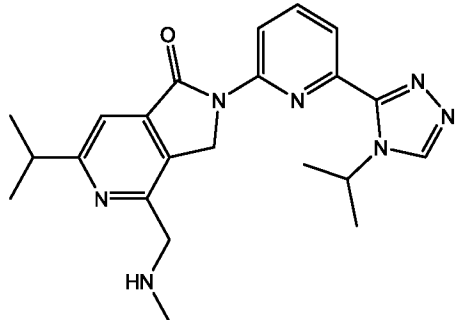
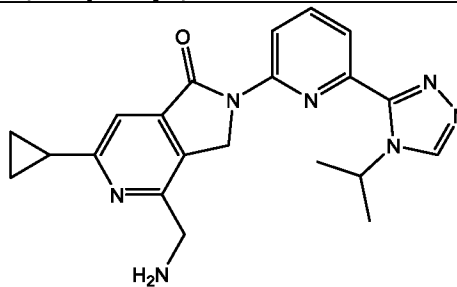
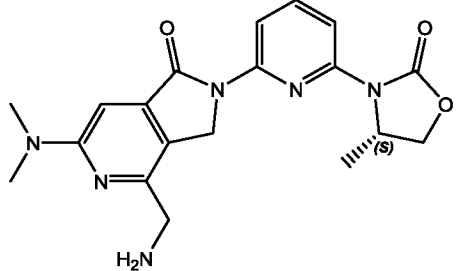
17 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(2S)-4,4,4-трифторбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (ш.с., 2H), 9,22 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,01-5,91 (м, 1H), 5,24-5,11 (м, 2H), 4,27 (ш. т., J=5,9 Гц, 2H), 3,35-3,23 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,14-3,01 (м, 1H), 2,71 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,71 (д, J=6,8 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома
18 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	489,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,14 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,14 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,99-5,87 (м, 1H), 5,21-5,08 (м, 2H), 4,25 (ш. т., J=5,8 Гц, 2H), 3,31-3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,13-2,98 (м, 1H), 2,72 (т, J=5,4 Гц, 3H), 2,15-1,91 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _{20D} =3,8° (0,02 М, MeOH), >99 % е.н. абсолютна стереохімія невідома*

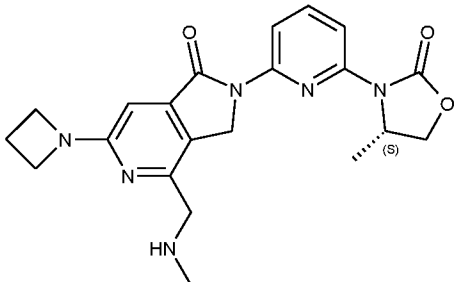
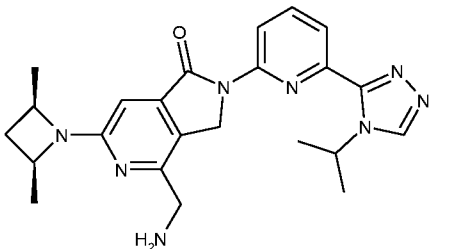
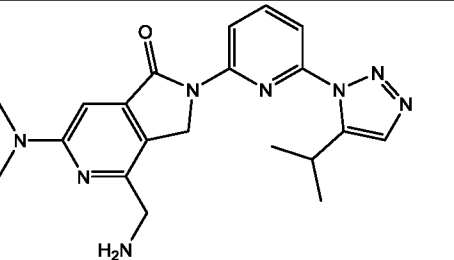
19 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 489,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,32 (ш.с., 2H), 9,13 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,14 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,98-5,87 (м, 1H), 5,21-5,08 (м, 2H), 4,26 (ш. т., J=5,8 Гц, 2H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,18 (с, 6H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,72 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,14-1,93 (м, 2H), 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) [α] _{20D} = -20,2° (0,02 М, MeOH), 99 % е.н. абсолютна стереохімія невідома*
20 (B)	 6-(диметиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	392,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (ш.д., J=5,5 Гц, 2H), 9,08 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,14 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,34 (ш. т., J=5,6 Гц, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,72 (т, J=5,3 Гц, 3H), 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H)

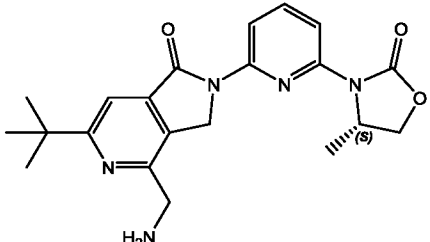
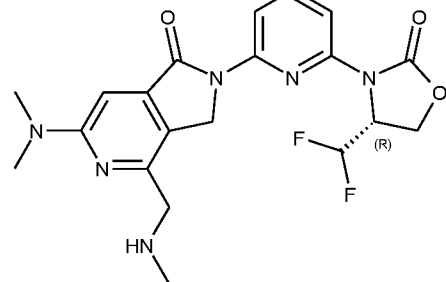
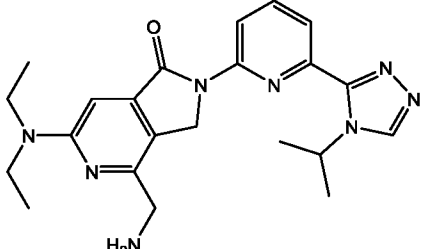
21 (B)	 2-{6-[4-(циклопропілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 441	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,01 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 8,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,49 (д, J=7,3 Гц, 2H), 4,32 (ш. т., J=5,8 Гц, 2H), 3,18 (с, 6H), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3H), 1,46 (ш.д., J=7,3 Гц, 1H), 0,65-0,58 (м, 2H), 0,55-0,48 (м, 2H)
22 (E)	 6-(диметиламіно)-2-{5-фтор-6-[5-(пропан-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	424,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,12 (ш.д., J=3,8 Гц, 2H), 8,38 (дд, J=3,3, 9,0 Гц, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,89 (т, J=9,7 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,32 (ш. т., J=5,6 Гц, 2H), 3,87-3,77 (м, 1H), 3,17 (с, 6H), 2,79-2,70 (м, 3H), 1,37 (д, J=7,0 Гц, 6H)
23 (F)	 4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	363,9	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 1,79-1,86 (д, J=6,7 Гц, 6H), 2,93-2,98 (с, 3H), 4,65-4,70 (с, 2H), 5,38-5,43 (с, 2H), 5,77-5,91 (п, J=6,7 Гц, 1H), 7,89-7,95 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,03-8,10 (дд, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 8,19-8,28 (дд, J=8,6, 7,6 Гц, 1H), 8,83-8,98 (м, 2H), 10,11-10,17 (с, 1H).

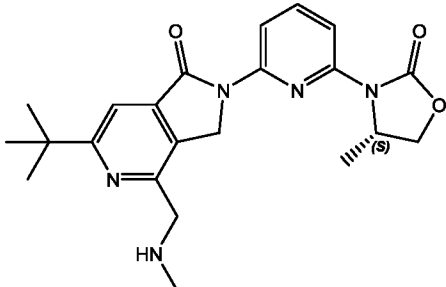
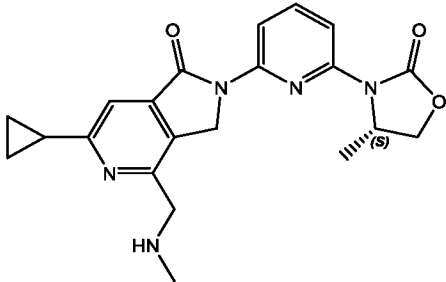
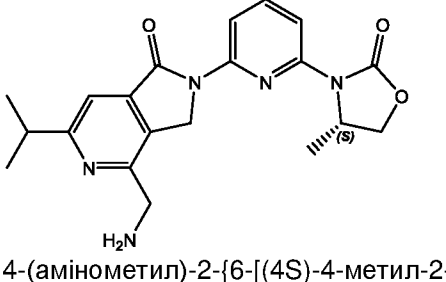
24 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	393,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (с, 1H) 8,61 (дд, J=8,25, 2,38 Гц, 1H) 8,07 (тд, J=7,84, 2,48 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,52 Гц, 1H) 6,72 (ш. с., 1H) 6,64 (ш. с., 1H) 5,55-5,62 (м, 1H) 5,14 (ш. с., 2H) 3,79 (с, 2H) 2,83 (д, J=3,67 Гц, 3H) 2,35 (с, 3H) 1,59 (д, J=6,60 Гц, 6H)
25 (C)	 6-[(1s,4s)-7-азабіцикло[2,2,1]гепт-7-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	459,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86 (д, J=1,47 Гц, 1H) 8,53 (д, J=8,25 Гц, 1H) 8,02 (т, J=7,98 Гц, 1H) 7,88 (дд, J=7,52, 0,73 Гц, 1H) 7,01 (с, 1H) 5,46 (dq, J=12,75, 6,45 Гц, 1H) 5,10 (с, 2H) 4,56 (ш. с., 2H) 3,85 (ш. с., 2H) 2,36 (ш. с., 3H) 1,60 (д, J=7,70 Гц, 4H) 1,51 (д, J=6,60 Гц, 6H) 1,37-1,40 (м, 4H)
26 (M)	 4-(амінометил)-6-циклопропіл-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	380,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,23 (д, J=7,83 Гц, 1H) 7,96 (т, J=8,07 Гц, 1H) 7,83 (д, J=7,83 Гц, 1H) 7,71 (с, 1H) 6,58 (ш. с., 1H) 5,19-5,27 (м, 1H) 5,07-5,15 (м, 1H) 4,91-4,98 (м, 1H) 4,60 (т, J=8,19 Гц, 1H) 4,29-4,39 (м, 2H) 4,16 (дд, J=8,44, 3,79 Гц, 1H) 3,51 (с, 1H) 2,28-2,37 (м, 1H) 1,49 (д, J=6,36 Гц, 3H) 1,11-1,22 (м, 2H) 1,03 (дд, J=7,83, 3,18 Гц, 2H) абсолютна стереохімія відома

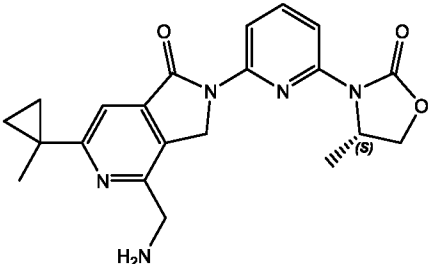
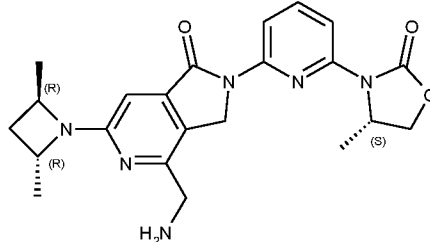
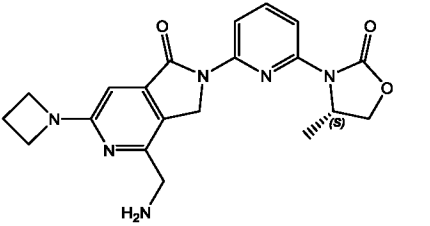
27 (C)	 6-[(2R,5S)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,94 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,31 Гц, 1H) 8,10 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,96 (д, J=7,58 Гц, 1H) 6,61 (с, 1H) 5,59 (дквін., J=13,31, 6,76, 6,76, 6,76, 6,76 Гц, 1H) 5,17 (с, 2H) 4,01-4,19 (м, 2H) 3,83 (с, 2H) 2,37 (с, 3H) 2,02-2,14 (м, 2H) 1,67-1,84 (м, 2H) 1,59 (д, J=6,60 Гц, 6H) 1,31 (д, J=5,99 Гц, 6H)
28 (C)	 6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 1H), 8,62 (д, J=8,44 Гц, 1H), 8,06-8,15 (м, 1H), 7,95 (д, J=7,58 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,53 (тд, J=6,51, 13,39 Гц, 1H), 5,09-5,22 (м, 2H), 4,43-4,55 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,10 (ш. т., J=6,48 Гц, 2H), 1,58 (д, J=6,60 Гц, 6H), 1,39 (д, J=6,11 Гц, 6H) абсолютна стереохімія відома
29 (G)	 6-трет-бутил-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	420,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,62 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,06-8,19 (м, 1H) 7,97 (д, J=7,52 Гц, 1H) 7,63 (с, 1H) 5,59 (дт, J=13,34, 6,63 Гц, 1H) 5,30 (с, 2H) 3,99 (с, 2H) 2,38 (с, 3H) 1,60 (д, J=6,79 Гц, 6H) 1,39 (с, 9H)

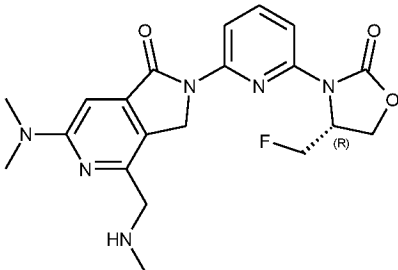
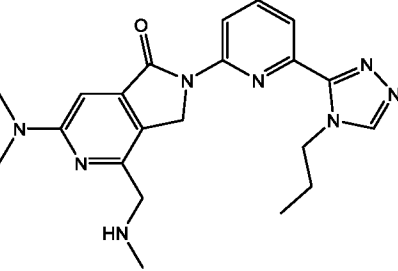
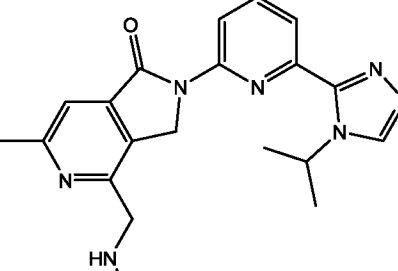
30 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(пропан-2-іл)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	406,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,94 (с, 1H) 8,61 (д, J=8,25 Гц, 1H) 8,09 (т, J=7,98 Гц, 1H) 7,97 (д, J=7,52 Гц, 1H) 7,54 (с, 1H) 5,59 (дт, J=13,20, 6,60 Гц, 1H) 5,30 (с, 2H) 3,98 (с, 2H) 3,17 (дт, J=13,62, 6,85 Гц, 2H) 2,37 (с, 3H) 1,60 (д, J=6,60 Гц, 6H) 1,30 (д, J=6,79 Гц, 6H)
31 (C)	 4-(амінометил)-6-циклопропіл-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	390,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,89-8,97 (м, 1H) 8,56-8,64 (м, 1H) 8,05-8,14 (м, 1H) 7,90-7,97 (м, 1H) 7,52-7,62 (м, 1H) 5,52 (дт, J=13,34, 6,63 Гц, 1H) 5,28 (ш. с., 2H) 4,08 (ш. с., 2H) 3,17 (с, 2H) 2,30 (ш. с., 1H) 1,52-1,61 (м, 6H) 1,03-1,09 (м, 2H) 0,94-1,03 (м, 2H)
32 (D)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	382,9	¹ H ЯМР (400МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,43 (ш.с., 3H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,17-4,99 (м, 2H), 4,99-4,90 (м, 1H), 4,60 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 2H), 4,16 (дд, J=3,6, 8,4 Гц, 1H), 3,17 (с, 6H), 1,49 (д, J=6,3 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома

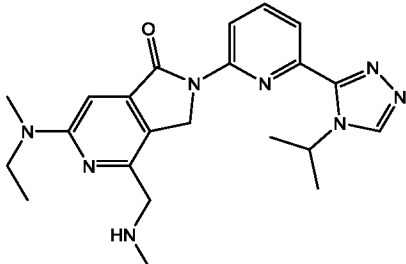
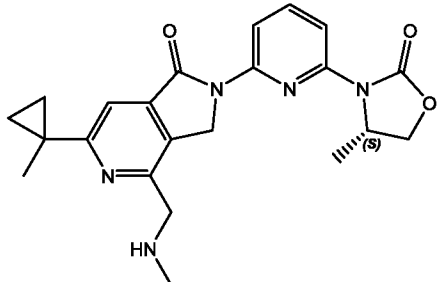
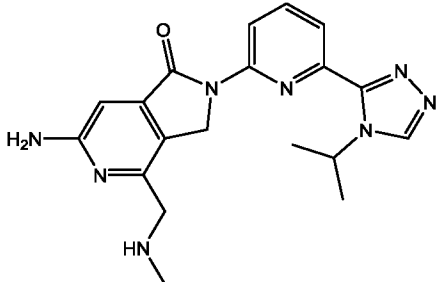
33 (M)	 6-(азетидин-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,20 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,92 (т, J=8,03 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,28 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,96-5,16 (м, 2H), 4,82-4,92 (м, 1H), 4,59 (т, J=8,28 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=3,76, 8,53 Гц, 1H), 4,00 (т, J=7,40 Гц, 4H), 3,86 (д, J=1,25 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,29-2,37 (м, 2H), 1,49 (д, J=6,27 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома
34 (C)	 4-(амінометил)-6-[(2R,4S)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90-8,96 (м, 1H) 8,60 (д, J=7,96 Гц, 1H) 8,08 (т, J=7,53 Гц, 1H) 7,91-7,97 (м, 1H) 6,49 (с, 1H) 5,54 (квін., J=6,67 Гц, 1H) 5,19 (ш. с., 2H) 4,06-4,14 (м, 2H) 3,86 (ш. с., 2H) 1,57 (д, J=6,45 Гц, 6H) 1,49 (д, J=6,24 Гц, 6H) 1,33 (с, 4H)
35 (I)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[5-(пропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	393,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,67 (д, J=8,59 Гц, 1H) 8,32 (ш. с., 3H) 8,23 (т, J=8,00 Гц, 1H) 7,84 (с, 1H) 7,72 (д, J=7,41 Гц, 1H) 6,90 (с, 1H) 5,07 (с, 2H) 4,27 (с, 2H) 3,66-3,78 (м, 1H) 3,16 (с, 6H) 2,54 (с, 1H) 1,30 (д, J=6,63 Гц, 6H)

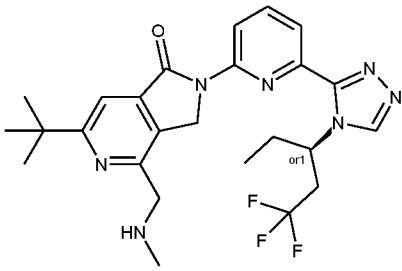
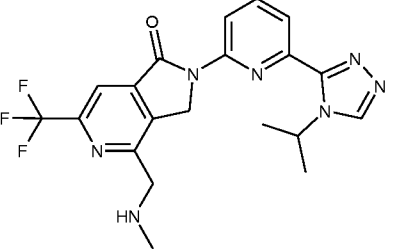
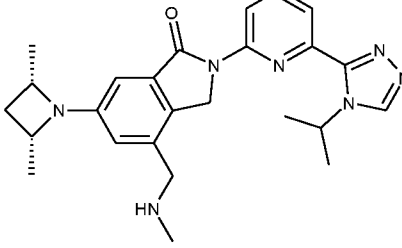
36 (J)	 4-(амінометил)-6-трет-бутил-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	396,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,16 (д, J=7,95 Гц, 1H) 7,88 (т, J=8,13 Гц, 1H) 7,74 (д, J=8,07 Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 5,69 (с, 1H) 5,05-5,34 (м, 2H) 4,75-5,00 (м, 1H) 4,52 (т, J=8,31 Гц, 1H) 4,07 (дд, J=8,38, 3,85 Гц, 1H) 3,95 (ш.с., 2H) 1,42 (д, J=6,11 Гц, 3H) 1,32 (с, 9H) абсолютна стереохімія відома
37 (H)	 2-{6-[(4R)-4-(дифторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,96 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,78 (т, J=54 Гц, 1H), 5,36 – 5,25 (м, 1H), 5,07 (кв., J=17,0 Гц, 2H), 4,70 – 4,60 (м, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,55 (с, 3H) абсолютна стереохімія відома
38 (C)	 4-(амінометил)-6-(діетиламіно)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 442,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,28 (ш.д., J=5,8 Гц, 2H), 9,10 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,67 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,65 (кв., J=6,8 Гц, 4H), 2,73 (т, J=5,3 Гц, 3H), 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,16 (т, J=6,9 Гц, 6H)

39 (K)	 6-трет-бутил-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	410,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 8,14 (д, J=8,07 Гц, 1H) 7,86 (т, J=8,07 Гц, 1H) 7,74 (д, J=8,25 Гц, 1H) 7,54 (с, 1H) 5,03-5,27 (м, 2H) 4,73-4,93 (м, 1H) 4,53 (т, J=8,25 Гц, 1H) 4,08 (дд, J=8,44, 3,85 Гц, 1H) 3,90 (с, 2H) 2,32 (с, 3H) 1,44 (д, J=6,24 Гц, 3H) 1,31 (с, 9H) абсолютна стереохімія відома
40 (M)	 6-циклопропіл-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	394,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,22 (д, J=7,95 Гц, 1H), 7,94 (т, J=8,13 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,07 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,07-5,28 (м, 2H), 4,84-4,97 (м, 1H), 4,59 (т, J=8,31 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=3,79, 8,44 Гц, 1H), 3,85-3,95 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,25-2,31 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,24 Гц, 3H), 0,95-1,05 (м, 4H) абсолютна стереохімія відома
41 (N)	 4-(амінометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-(пропан-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	382,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,66 (ш.с., 3H), 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (ш. т., J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 5,30 (ш.д., J=18,3 Гц, 1H), 5,19 (ш.д., J=18,3 Гц, 1H), 4,98 (ш.с., 1H), 4,60 (ш. т., J=8,1 Гц, 1H), 4,45-4,31 (м, 2H), 4,16 (ш.д.д, J=3,2, 7,9 Гц, 1H), 3,30-3,14 (м, 1H), 1,49 (ш.д., J=6,0 Гц, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 6H) абсолютна стереохімія відома

42 (M)	 4-(амінометил)-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	394,4	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,31 (с., 2H), 8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,97 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 5,28-5,09 (м, 2H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,60 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,17 (дд, J=3,9, 8,4 Гц, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,48-1,43 (м, 2H), 0,91 (д, J=2,9 Гц, 2H) абсолютна стереохімія відома
43 (M)	 4-(амінометил)-6-[(2R,4R)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 444,8	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,21 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,16-5,01 (м, 2H), 4,98-4,88 (м, 1H), 4,59 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 4,14 (дд, J=3,8, 8,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 2H), 2,09 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,48 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,38 (д, J=6,1 Гц, 6H) абсолютна стереохімія відома
44 (M)	 4-(амінометил)-6-(азетидин-1-іл)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	394,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,93 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,20-5,02 (м, 2H), 4,93 (ддд, J=3,8, 6,2, 8,1 Гц, 1H), 4,59 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=3,8, 8,4 Гц, 1H), 4,02 (т, J=7,3 Гц, 4H), 3,90 (с, 2H), 2,40-2,34 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,1 Гц, 3H) абсолютна стереохімія відома

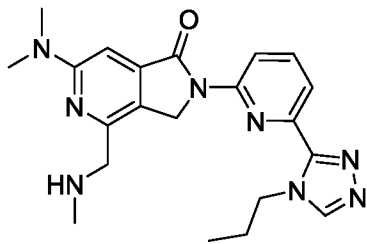
45 (H)	 6-(диметиламіно)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	415,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,06 (дт, J=25,4, 13,9 Гц, 4H), 4,80 (дд, J=45,7, 10,1 Гц, 1H), 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,14 (с, 6H), 2,58 (с, 3H). абсолютна стереохімія відома
46 (C)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	406,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 8,03-7,99 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (с, 2H), 3,12 (с, 6H), 2,41 (с, 3H), 1,94-1,83 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H)
47 (C)	 6-метил-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 400,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,56 (ш.с., 2H), 9,41 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,82 Гц, 1H), 8,18 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 5,51 (тд, J=6,71, 13,36 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,43 (ш.с., 2H), 2,63-2,76 (м, 6H), 1,64 (д, J=6,72 Гц, 6H)

48 (C)	 6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,31 Гц, 1H) 8,09 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,96 (д, J=7,34 Гц, 1H) 6,75 (с, 1H) 5,59 (квін., J=6,76 Гц, 1H) 5,17 (с, 2H) 3,82 (с, 2H) 3,55-3,70 (м, 2H) 3,05 (с, 3H) 2,36 (с, 3H) 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6H) 1,10 (т, J=6,97 Гц, 3H)
49 (M)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	408,6	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,89 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,98 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,25-5,07 (м, 2H), 4,99-4,89 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,51 (ш. с., 2H), 4,17 (дд, J=3,9, 8,3 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,59 (с, 3H), 1,50 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,43 (д, J=3,9 Гц, 2H), 0,93 (д, J=2,8 Гц, 2H) абсолютна стереохімія відома
50 (C)	 6-аміно-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	379,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,40-8,49 (м, 1H) 8,05-8,16 (м, 1H) 7,57-7,67 (м, 1H) 7,42-7,49 (м, 1H) 6,79 (ш. с., 1H) 6,71 (ш. с., 1H) 6,62 (ш. с., 1H) 6,40 (с, 1H) 4,89-4,99 (м, 1H) 4,51-4,67 (м, 2H) 3,77 (с, 2H) 2,24 (с, 3H) 1,04-1,15 (м, 6H)

51 (G)	 6-трет-бутил-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	502,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,70 (дд, J=0,67, 8,50 Гц, 1H), 8,00 (дд, J=7,70, 8,44 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=0,79, 7,64 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,84-6,03 (м, 1H), 5,07-5,29 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 2,95-3,11 (м, 1H), 2,71-2,93 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,86-2,17 (м, 2H), 1,36 (с, 9H), 0,80-0,90 (м, 3H) [α] _D 22 = -6,6, (0,2M, MeOH), >99 % е.н. абсолютна стереохімія невідома*
52 (L)	 4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-(трифторметил)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	432,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,22 (ш.с., 2H) 8,96 (с, 1 H) 8,63 (дд, J=8,31, 0,73 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 8,18 (дд, J=8,31, 7,58 Гц, 1H)
53 (C)	 6-[(2R,4S)-2,4-диметилазетидин-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 1H) 8,56-8,70 (м, 1H) 8,06-8,15 (м, 1H) 7,92-8,00 (м, 1H) 6,53 (с, 1H) 5,49-5,70 (м, 1H) 5,19 (с, 2H) 4,01-4,18 (м, 2H) 3,82 (с, 2H) 2,61-2,68 (м, 1H) 2,35 (с, 3H) 1,61-1,70 (м, 1H) 1,59 (д, J=6,72 Гц, 6H) 1,50 (д, J=6,11 Гц, 6H)

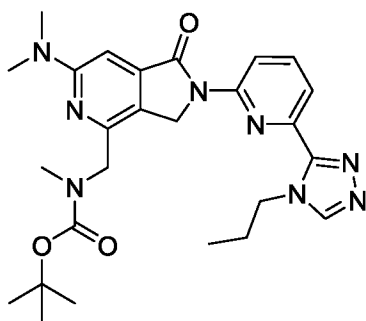
* Використання або 1 у структурі та ξ у назві визначає хіральний центр, що був розділений на два окремі енантіомери, але конкретний енантіомер не підтверджений; суцільний або штриховий клин є зображенням в структурі, але фактичний енантіомер може бути представлений іншим енантіомером.

Приклад 46: 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-46

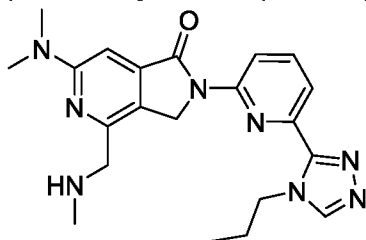
Стадія 1: трет-бутил ({6-(диметиламіно)-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)метилкарбамат



Суміш з Проміжної сполуки 3 (1,33 г, 4,15 ммоль), Проміжної сполуки 13 (1,16 г, 4,36 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (380 мг, 0,415 ммоль), Xantphos (480 г, 0,830 ммоль), та K_3PO_4 (2,64 г, 12,5 ммоль) в 1,4-діоксані (46 мл) дегазували N_2 протягом 5 хв. та перемішували при 85 °С протягом 16 год. Реакційну суміш аналізували за допомогою РХ-МС, яка показали витрачання вихідної речовини. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через шар целіту®, та концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в EtOAc (15 мл) протягом 10 хв., та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали EtOAc (4х) та потім сушили в вакуумі. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (40 г SiO_2 , 0-100 % EtOAc/гептан потім 10 % MeOH/EtOAc) з отриманням світло-жовтої твердої речовини. Матеріал розчиняли в 1:9 EtOH/ДХМ та обробляли Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,59 г). Суміш перемішували протягом 2 год. та фільтрували. Відфільтрований корж промивали 1:9 EtOH/ДХМ, та об'єднаний фільтрат концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в 1:9 EtOH/ДХМ та обробляли Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,32 г). Суміш перемішували протягом 3 год. та потім фільтрували. Відфільтрований корж промивали 1:9 EtOH/ДХМ, та об'єднаний фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в 1:9 EtOH та обробляли Ultra-pure Si-Thio SiO_2 (1,22 г). Суміш перемішували протягом 16 год. та потім фільтрували. Відфільтрований корж промивали 1:9 EtOH/ДХМ. Об'єднаний фільтрат концентрували насucho, отримуючи трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат (2,08 г, 95 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,74 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,09 (т, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 6,82 (с, 1Н), 5,05 (д, $J=11,7$ Гц, 2Н), 4,56 (с, 2Н), 4,52 – 4,46 (м, 2Н), 3,09 (с, 6Н), 2,92 (с, 3Н), 1,88 – 1,76 (м, 2Н), 1,40 – 1,19 (м, 9Н), 0,87 (т, $J=7,4$ Гц, 3Н); РХ-МС m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$), 507,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Альтернативна стадія 1: трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат. До розчину трет-бутил ((6-(диметиламіно)-4-(диметилкарбамоїл)-3-формілпіридин-2-іл)метил)метилкарбамату (3е) (500 мг, 1,37 ммоль) та 6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-аміну (Проміжна сполука 16) (293 мг, 1,44 ммоль) в MeOH (9,1 мл) додавали декаборан (62,0 мг, 0,508 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год., та потім додавали розчин NaOMe (25 % в MeOH, 5,02 мл, 22,0 ммоль). Суміш перемішували при 65 °С протягом 2 год., отримуючи жовту суспензію. Додавали додатковий NaOMe (0,5 М в MeOH, 13,7 мл, 6,86 ммоль), та суміш перемішували при 65 °С протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та жовті тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали H_2O (2 × 3 мл) та сушили в вакуумі з отриманням трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (518 мг, 75 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_3$), 507,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

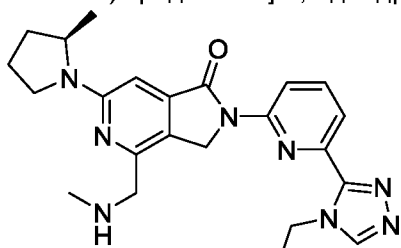
Стадія 2: 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



До суспензії з трет-бутил ((6-(диметиламіно)-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (1,96 г, 3,87 ммоль) в MeOH (20 мл) повільно додавали розчин HCl (4,0 М в 1,4-діоксані, 19,3 мл, 77,4

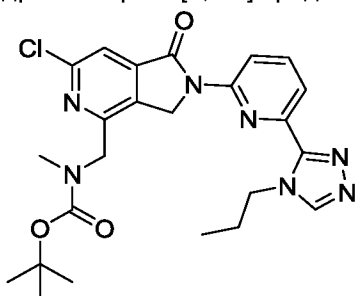
ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 3 год. при 0 °С та потім давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували насухо. Тверді речовини розчиняли в 1:9 MeOH/ДХМ (80 мл), охолоджували до 0 °С, та потім перемішували з насиченим водним Na₂CO₃ (25 мл) протягом 20 хв. Суміш розділяли. Водний шар екстрагували 1:19 MeOH/ДХМ (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали H₂O (2 × 30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Тверді речовини суспендували в EtOAc при 40 °С протягом 40 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали EtOAc, та потім сушили протягом 16 год. в вакуумній шафі при 30 °С з отриманням 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (1,42 г, 90 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,62 (дд, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 8,11 – 8,04 (м, 1H), 8,00 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,57 (дд, J=7,9, 6,5 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,09 (с, 6H), 2,35 (с, 3H), 1,88 (г, J=7,4 Гц, 2H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); PX-МС m/z (ESI+) для (C₂₁H₂₆N₈O), 407,3 (M+H)⁺.

Приклад 55: 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



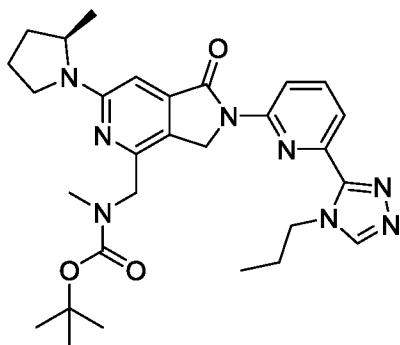
Пр.-55

Стадія 1: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамат



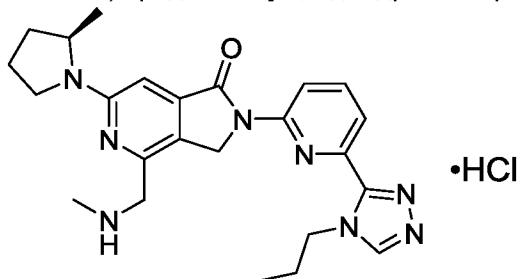
До розчину Проміжної сполуки 2 (430 мг, 1,38 ммоль), Проміжної сполуки 13 (368 мг, 1,38 ммоль), K₂CO₃ (419 мг, 3,03 ммоль), та N,N-диметилендіаміну (60,7 мг, 0,690 ммоль) в MeCN (10,0 мл) додавали CuI (65,7 мг, 0,345 ммоль). Суміш барботували N₂ протягом 5 хв. та потім перемішували при 120 °С протягом 1,5 год. в атмосфері під дією мікрохвильового випромінювання. PX-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали H₂O (10 мл). Суміш перемішували протягом 15 хв. та потім фільтрували. Відфільтрований корж промивали H₂O (3 × 3 мл) та сушили в вакуумі. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (12 г SiO₂, EtOAc) з отриманням трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (430 мг, 63 % вихід) у вигляді жовтої склоподібної речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02 – 7,92 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,76 – 4,50 (м, 4H), 2,97 (с, 3H), 1,97 – 1,80 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 0,94 (с, 3H); m/z (ESI+) для (C₂₄H₂₈ClN₇O₃), 498,2 (M+H)⁺.

Стадія 2: трет-бутил метил(6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)карбамат



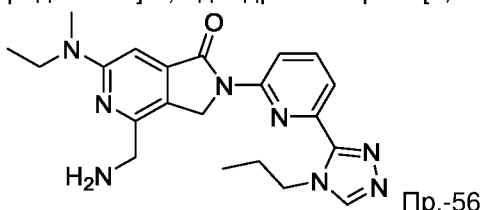
Розчин трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (200 мг, 0,402 ммоль) та Cs₂CO₃ (720 мг, 2,21 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) барботували аргоном протягом 3 хв., та додавали RuPhos Pd G3 (33,6 мг, 0,0402 ммоль). Суміш барботували аргоном протягом 3 хв., та додавали (2R)-2-метилпіролідиніл (171 мг, 2,01 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (8 г SiO₂, EtOAc) з отриманням трет-бутил метил((6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (210 мг, 96 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,82 – 8,62 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 – 8,09 (м, 1H), 7,97 – 7,89 (м, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,13 – 4,85 (м, 2H), 4,76 – 4,58 (м, 2H), 4,64 – 4,42 (м, 2H), 4,35 – 4,19 (м, 1H), 3,84 – 3,73 (м, 2H), 3,67 – 3,57 (м, 1H), 3,46 – 3,31 (м, 1H), 3,01 (ш.с., 3H), 2,19 – 2,08 (м, 2H), 1,99 – 1,90 (м, 1H), 1,81 – 1,74 (м, 1H), 1,48 – 1,31 (м, 9H), 1,27 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,98 (т, J=6,3 Гц, 3H); m/z (ESI⁺) для (C₂₉H₃₈N₈O₃), 547,4 (M+H)⁺.

Стадія 3: 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлоридна сіль



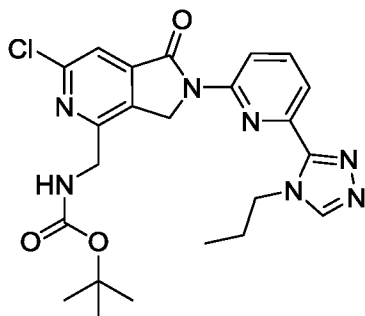
До розчину трет-бутил метил((6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (210 мг, 0,384 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) при 0 °C додавали розчин HCl (1,0 M в EtOAc, 5,0 мл). Суміш перемішували при 20 °C протягом 4 год. з отриманням суспензії. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суспензію фільтрували. Відфільтрований корж промивали ДХМ (5 мл) та сушили в вакуумі. Матеріал розчиняли в H₂O (30 мл), та сушили шляхом ліофілізації з отриманням 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як гідрохлорид (170 мг, 92 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,53 (дт, J=6,2, 2,9 Гц, 1H), 8,04 – 7,98 (м, 1H), 7,94 (дд, J=8,0, 2,8 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,06 – 4,98 (м, 2H), 4,56 – 4,48 (м, 2H), 3,84 (2H obscured by розчинник peak), 3,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 2,46 – 2,34 (м, 3H), 2,09 – 1,96 (м, 2H), 1,96 – 1,89 (м, 1H), 1,88 – 1,74 (м, 4H), 1,74 – 1,63 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI⁺) для (C₂₄H₃₀N₈O), 447,1 (M+H)⁺.

Приклад 56: 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид



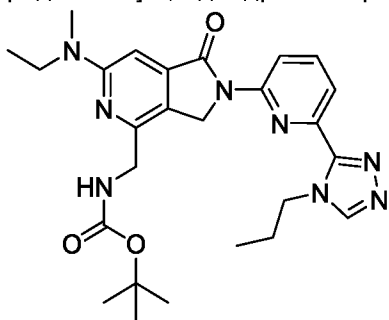
Стадія 1: трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-

дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамат



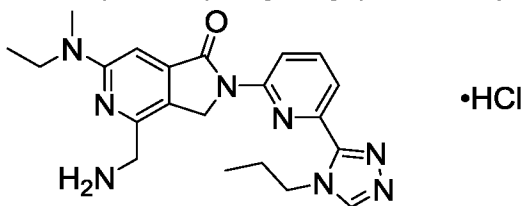
До розчину Проміжної сполуки 7 (300 мг, 1,01 ммоль), Проміжної сполуки 13 (306 мг, 2,22 ммоль), N,N-диметилетилендіаміну (44,4 мг, 0,504 ммоль), та K_2CO_3 (306 мг, 2,22 ммоль) в MeCN (10,0 мл) додавали CuI (48,0 мг, 0,252 ммоль), та суміш барботували аргоном протягом 5 хв. Суміш перемішували при 120 °C протягом 1,5 год. під дією мікрохвильового випромінення. ТШХ аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та додавали H_2O (80 мл). Суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали H_2O (3 × 5 мл) та сушили в вакуумі з отриманням трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (290 мг, 60 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,78 (с, 1H), 8,59 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,18 – 8,07 (м, 1H), 8,01 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,55 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,58 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,39 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 1,83 (кв., $J=7,4$ Гц, 2H), 1,35 (с, 9H), 0,86 (т, $J=7,3$ Гц, 3H); m/z (ESI+) для $(C_{23}H_{26}ClN_7O_3)$, 484,2 (M+H)⁺.

Стадія 2: трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамат



Розчин трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (290 мг, 0,599 ммоль) та Cs_2CO_3 (586 мг, 1,8 ммоль) в 1,4-діоксані (10,0 мл) барботували аргоном протягом 3 хв., та додавали RuPhos Pd G3 (50,1, 0,0599 ммоль). Суміш барботували аргоном протягом 3 хв., та додавали N-метилетанамін (70,8 мг, 1,2 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 18 год. в атмосфері Ar. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо, та залишок чистили з використанням препаративної ТШХ (SiO_2 , 1:20 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (90 мг, 30 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z (ESI+) для $(C_{26}H_{34}N_8O_3)$, 507,3 (M+H)⁺.

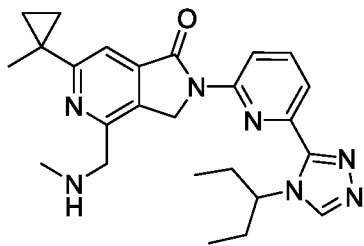
Стадія 3: 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид



До розчину трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (90 мг, 0,18 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) додавали розчин HCl (4,0 M в EtOAc, 3,0 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 20 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш

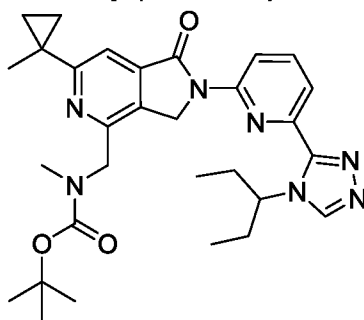
концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою YMC-Actus Triart C-18 (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 11-51 % MeCN/H₂O (+0,05 % HCl) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як гідрохлорид (37 мг, 47 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,48 (с, 3H), 8,16 – 8,09 (м, 1H), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,59 (т, J=7,3 Гц, 2H), 4,22 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,71 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,89 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 1,11 (т, J=6,9 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI+) для (C₂₁H₂₆N₈O), 407,3 (M+H)⁺.

Приклад 57: 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



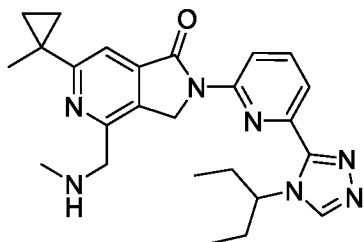
Пр.-57

Стадія 1: трет-бутил метил[[6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил]карбамат



До суміші з Проміжної сполуки 8 (100 мг, 0,302 ммоль), Проміжної сполуки 14 (89,1 мг, 0,302 ммоль), та K₃PO₄ (192 мг, 0,905 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) в атмосфері N₂ додавали Pd₂(dba)₃ (27,6 мг, 0,0302 ммоль) та Xantphos (34,9 мг, 0,0603 ммоль). Суміш барботували N₂ протягом двох хвилин. Суміш перемішували при 85 °С протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли H₂O (1,5 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням препаративної ТШХ (SiO₂, 1:30 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил метил[[6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил]карбамату (100 мг, 61 % вихід) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (с, 1H), 8,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 – 8,06 (м, 1H), 7,93 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,17 (д, J=23,7 Гц, 2H), 4,53 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 1,99 – 1,83 (м, 1H), 1,54 (с, 3H), 1,38 (с, 5H), 1,23 (с, 4H), 1,18 (с, 4H), 0,91 – 0,82 (м, 4H), 0,78 (т, J=7,4 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C₃₀H₃₉N₇O₃), 546,5 (M+H)⁺.

Стадія 2: 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он

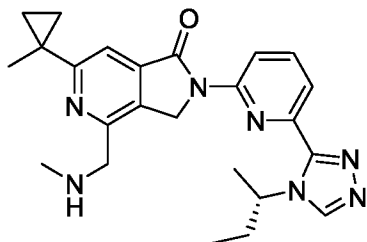


Розчин трет-бутил метил[[6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил]карбамату (100 мг, 0,183 ммоль) в ДХМ (3,0 мл) охолоджували до 0 °С, та ТФО (1,0 мл) додавали по краплям. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш концентрували. Залишок розчиняли в ДХМ (50 мл) та

промивали насиченим водним NaHCO_3 (20 мл) та насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Тверді речовини сушили шляхом ліофілізації з отриманням 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (33

5 мг, 40 % вихід) у вигляді майже білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,93 (с, 1Н), 8,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,14 – 8,06 (м, 1Н), 7,96 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,57 (с, 1Н), 5,43 (тд, $J=8,7$, 4,3 Гц, 1Н), 5,26 (с, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 2,34 (с, 4Н), 1,99 – 1,86 (м, $J=6,7$ Гц, 4Н), 1,56 (с, 3Н), 1,25 (п, $J=3,5$ Гц, 2Н), 0,87 (кв., $J=3,6$ Гц, 2Н), 0,83 (с, 6Н); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}$), 446,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

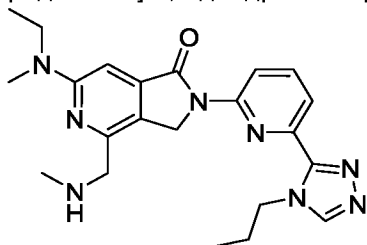
Приклад 58: 2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-іл]-4Н-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-58

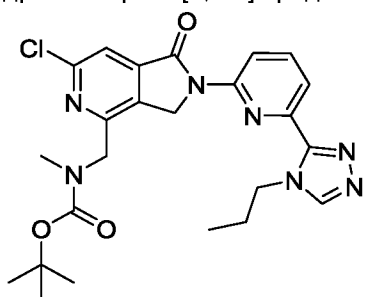
Суміш з Проміжної сполуки 8 (68,4 мг, 0,206 ммоль), Проміжної сполуки 15 (58,0 мг, 0,210 ммоль), K_2CO_3 (71,3 мг, 0,516 ммоль), N,N -диметилетилендіаміну (8,61 мг, 0,0977 ммоль), та CuI (9,3 мг, 0,0488 ммоль) перемішували при 120 °С протягом 90 хв. під дією мікрохвильового випромінювання. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт®. Відфільтрований корж промивали 10 % $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$, та об'єднаний фільтрат концентрували насуху. Залишок розчиняли в ДХМ (2,0 мл), та додавали ТФО (1,0 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували насуху. Залишок чистили з використанням препаративної SFC з колонкою ZymorSPHERE HADP (4,6 × 150 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 5-50 % MeOH/CO_2 зі швидкістю потоку 4,0 мл/хв. з отриманням (57,6 мг, 65 % вихід) у вигляді твердої речовини. ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 8,15 – 8,07 (м, 1Н), 7,93 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 5,31 (п, $J=7,2$ Гц, 1Н), 5,25 – 5,17 (м, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 2,68 (с, 3Н), 1,92 (ддп, $J=36,2$, 14,6, 7,4 Гц, 2Н), 1,57 (д, $J=8,2$ Гц, 6Н), 1,42 – 1,37 (м, 2Н), 0,91 (д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 0,82 (т, $J=7,3$ Гц, 3Н); m/z (ESI+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}$), 432,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Приклад 59: 6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-59

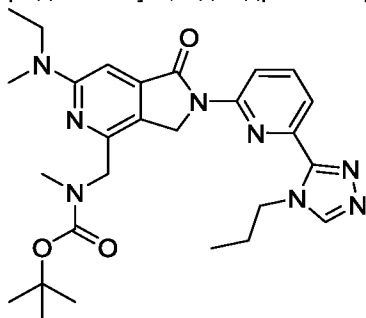
Стадія 1: трет-бутил ({6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)метилкарбамат



До розчину Проміжної сполуки 2 (200 мг, 0,642 ммоль), Проміжної сполуки 13 (180 мг, 0,674 ммоль), K_2CO_3 (195 мг, 1,41 ммоль), та N,N -диметилетилендіаміну (28,3 мг, 0,321 ммоль) в MeCN (7,0 мл) додавали CuI (30,5 мг, 0,160 ммоль). Суміш барботували аргонном протягом 5 хв. та потім перемішували при 120 °С протягом 1,5 год. в атмосфері під дією мікрохвильового випромінювання. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш розбавляли H_2O (30 мл). Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією. Відфільтрований корж перемішували в

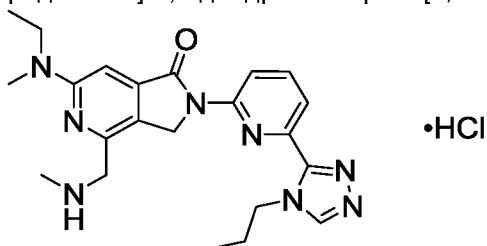
EtOAc (100 мл) та фільтрували, щоб видалити нерозчинені тверді речовини. Фільтрат концентрували насухо з отриманням трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (270 мг, 85 % вихід) у вигляді сірої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (с, 1Н), 8,60 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,17 – 8,10 (м, 1Н), 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 4,66 (с, 2Н), 4,60 – 4,54 (м, 2Н), 2,93 (с, 3Н), 1,81 (с, 2Н), 1,37 (с, 5Н), 1,24 (с, 4Н), 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3Н); m/z (ESI+) для (C₂₄H₂₈ClN₇O₃), 498,2 (M+H)⁺.

Стадія 2: трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамат



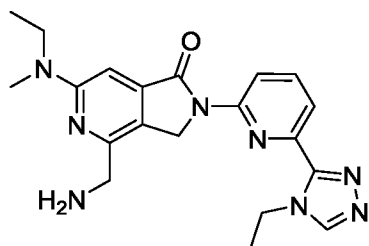
Суміш з трет-бутил ((6-хлор-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (270 мг, 0,542 ммоль), N-метилетанаміну (64,1 мг, 1,08 ммоль), та Cs₂CO₃ (530 мг, 1,63 ммоль) в 1,4-діоксані (8,0 мл) барботували аргоном протягом 3 хв. та RuPhos Pd G3 (45,4 мг, 0,542 ммоль) додавали. Суміш барботували аргоном протягом додаткових 3 хв. та потім перемішували при 100 °С протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш розбавляли Н₂О (50 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням препаративної ТШХ (1:20 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (99 мг, 35 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1Н), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,12 – 8,06 (м, 1Н), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 5,09 – 5,00 (м, 2Н), 4,57 (с, 2Н), 4,49 (с, 2Н), 3,68 – 3,60 (м, 2Н), 3,05 (с, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 1,90 – 1,77 (м, 2Н), 1,38 (с, 4Н), 1,23 (с, 5Н), 1,07 (д, J=7,9 Гц, 3Н), 0,89 (т, J=7,5 Гц, 3Н); m/z (ESI+) для (C₂₇H₃₆N₈O₃), 521,4 (M+H)⁺.

Стадія 3: 6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид



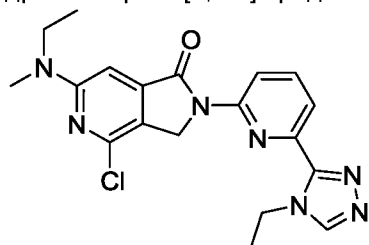
Розчин трет-бутил ((6-[етил(метил)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (99 мг, 0,19 ммоль) в ДХМ (20 мл) охолоджували до 0 °С та по краплям обробляли розчином HCl (4,0 М в EtOAc, 5,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. РХ-МС показав витрачання вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою YMC-Actus Triart C18 (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елювали 12-52 % MeCN/H₂O (+0,05 % HCl) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням 6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як гідрохлорид (62,2 мг, 72 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (д, J=8,2 Гц, 2Н), 8,85 (с, 1Н), 8,65 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,16 – 8,10 (м, 1Н), 8,04 – 7,98 (м, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,13 (с, 2Н), 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2Н), 4,33 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 3,72 (кв., J=7,0 Гц, 2Н), 3,12 (с, 3Н), 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3Н), 1,87 (г, J=7,4 Гц, 2Н), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3Н); m/z (ESI+) для (C₂₂H₂₈N₈O), 421,2 (M+H)⁺.

Приклад 60: 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



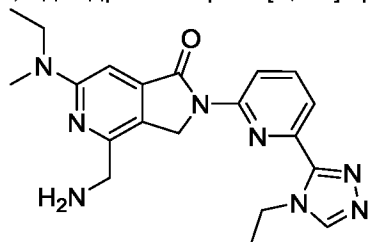
Пр.-60

Стадія 1: 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



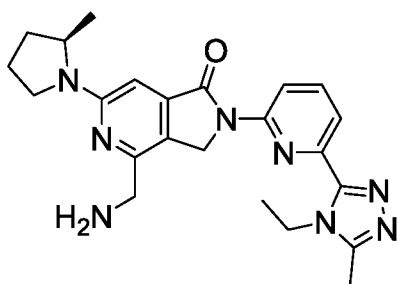
Суміш з 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (Проміжної сполуки 9) (123 мг, 0,487 ммоль), Проміжної сполуки 12 (110 мг, 0,487 ммоль), K_2CO_3 (196 мг, 1,42 ммоль), N, N-диметилетилендіаміну (28,4 мг, 0,322 ммоль), та CuI (30,7 мг, 0,161 ммоль) в MeCN (4,0 мл) перемішували при 120 °С протягом 90 хв. під дією мікрохвильового випромінення. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш фільтрували через целіт®. Відфільтрований корж промивали 10 % MeOH/ДХМ, та об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (12 г SiO_2 , 0-10 % MeOH/ДХМ) з отриманням 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он (173 мг, 89 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. m/z (APCI+) для ($C_{19}H_{20}ClN_7O$), 398,2 (M+H)⁺.

Стадія 2: 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



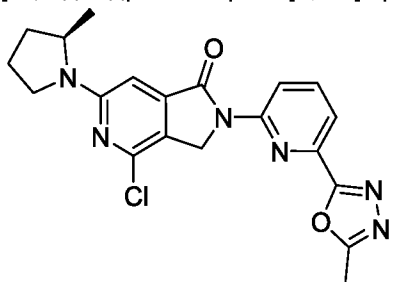
Суміш з 4-хлор-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (172 мг, 0,432 ммоль), калію N-Вос-амінометилтрифторборату (205 мг, 0,865 ммоль), K_2CO_3 (299 мг, 2,16 ммоль), cataCXium A (31,0 мг, 0,0865 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (19,4 мг, 0,0865 ммоль), та тетраетиламонію тетрафторборату (93,8 мг, 0,432 ммоль) в трет-АмОН (4,0 мл) та H_2O (0,4 мл) перемішували при 110 °С протягом 20 год. в атмосфері N_2 . РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H_2O (10 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок завантажували в ДХМ (2,0 мл) та обробляли ТФО (1,0 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. та потім концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної SFC з колонкою Princeton SFC HA-Morpholine (150 × 4,6 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 5-50 % MeOH/ CO_2 зі швидкістю потоку 4,0 мл/хв. з отриманням 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (114,4 мг, 67 % вихід) у вигляді твердої речовини. 1H ЯМР (600 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,75 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,12 – 8,06 (м, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,61 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,26 (с, 2H), 3,70 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,11 (с, 3H), 1,47 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H); m/z (APCI+) для ($C_{20}H_{24}N_8O$), 393,0 (M+H)⁺.

Приклад 61: 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



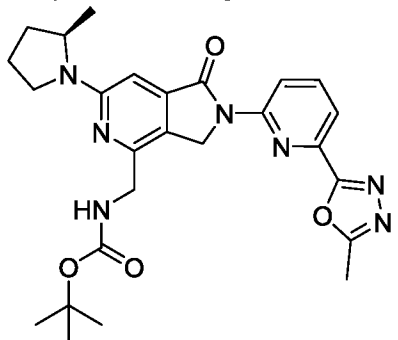
Пр.-61

Стадія 1: 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



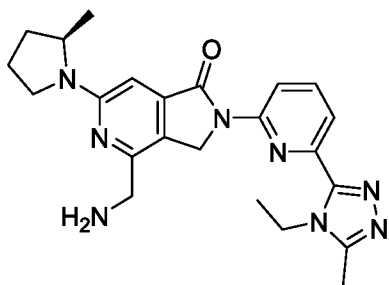
- 5 Суміш з Проміжної сполуки 10 (142 мг, 0,593 ммоль), Проміжної сполуки 4 (120 мг, 0,477 ммоль), K_2CO_3 (145 мг, 1,05 ммоль), CuI (22,7 мг, 0,119 ммоль), та N,N-диметилетилендіаміну (21,0 мг, 0,238 ммоль) в MeCN (3,0 мл) перемішували при 120 °C протягом 90 хв. під дією мікрохвильового випромінювання. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо, та залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:1
- 10 EtOAc/ДХМ) з отриманням 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (162 мг, 83 % вихід) у вигляді світло-жовтої піни. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (д, $J=8,07$ Гц, 1H), 7,91 – 8,08 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,13 (с, 2H), 4,23 (квін., $J=5,84$ Гц, 1H), 3,59 – 3,70 (м, 1H), 3,36 – 3,50 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,10 – 2,29 (м, 2H) 1,97 – 2,09 (м, 1H), 1,74 – 1,86 (м, 1H) 1,28 (д, $J=6,36$ Гц, 3H); m/z (APCI+) для ($C_{20}H_{19}ClN_6O_2$), 411,0 ($M+H$) $^+$.
- 15

Стадія 2: трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамат



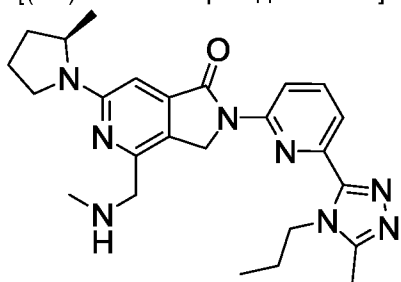
- 20 Суміш з 4-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (160 мг, 0,389 ммоль), калію N-Вос-амінометилтрифторборату (369 мг, 1,56 ммоль), cataCXium (27,9 мг, 0,0779 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (17,5 мг, 0,0779 ммоль), та тетраетиламонію тетрафторборату (84,5 мг, 0,389 ммоль) в t-BuOH (6,0 мл) та H_2O (0,6 мл) перемішували при 110 °C протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури,
- 25 розбавляли H_2O (10 мл), та екстрагували ДХМ (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (12 г SiO_2 , 30-100 % EtOAc/гептан) з отриманням трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (182 мг, 92 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. m/z
- 30 (APCI+) для ($C_{26}H_{31}N_7O_4$), 506,2 ($M+H$) $^+$.

Стадія 3: 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідініл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



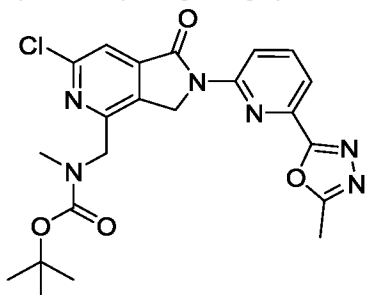
Суміш з трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (84 мг, 0,17 ммоль), етиламінігдрохлориду (279 мг, 3,42 ммоль), та TEA (353 мг, 3,49 ммоль) в NMP (1,0 мл) перемішували при 140 °C протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли H₂O (20 мл), та екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (0-10 % MeOH/ДХМ). Бажані фракції концентрували насуху. Залишок розчиняли в ДХМ (5,0 мл) та обробляли розчином HCl (4,0 н. в 1,4-діоксан, 1,0 мл). Суміш перемішували протягом 4 год. та потім концентрували насуху. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Phenomenex Gemini NX C18 (150 × 21,2 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 30-100 % MeCN/H₂O (+10 mM NH₄OAc) зі швидкістю потоку of 40 мл/хв. з отриманням трет-бутил ((2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (24,0 мг, 33 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 8,08 – 8,01 (м, 1H), 7,96 (дд, J=7,7, 1,0 Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,56 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,31 – 4,20 (м, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,53 – 3,43 (4H obscured by розчинник peak), 3,21 (с, 3H), 2,15 – 2,03 (м, 2H), 1,45 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H); m/z (APCI+) для (C₂₃H₂₈N₈O), 433,3 (M+H)⁺.

Приклад 62: 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-62

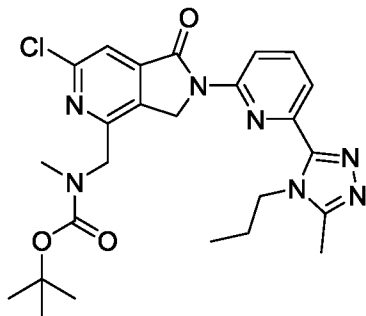
Стадія 1: трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)метилкарбамат



Суміш з Проміжної сполуки 2 (200 мг, 0,642 ммоль), Проміжної сполуки 4 (154 мг, 0,642 ммоль), K₂CO₃ (195 мг, 1,41 ммоль), CuI (30,5 мг, 0,160 ммоль), та N,N-диметилетилендіаміну (28,3 мг, 0,321 ммоль) в MeCN (2,0 мл) барботували N₂ протягом 5 хв. та потім перемішували при 120 °C протягом 100 хв. під дією мікрохвильового випромінювання. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш фільтрували через шар Celite®, та фільтрат концентрували насуху. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 0-70 % [8:1:1 EtOAc/MeOH/ДХМ]/гептан) з отриманням трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)метилкарбамат (217 мг, 72 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,22 – 8,14 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H),

5,21 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,36 (с, 5H); m/z (ESI+) для (C₂₂H₂₃ClN₆O₄), 471,3 (M+H)⁺.

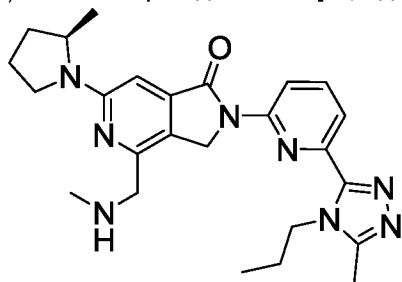
Стадія 2: трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат



5

Дану реакцію проводили в двох паралельних серіях. До суміші з трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (100 мг, 0,212 ммоль) та оцтової кислоти (31,9 мг, 0,531 ммоль) в MeCN (2,5 мл) додавали N-пропіламіну гідрохлорид (203 мг, 2,12 ммоль) та TEA (215 мг, 2,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Суміш концентрували насухо. Об'єднані неочищені реакційні залишки чистили з використанням флеш-хроматографії (12 г SiO₂, 40-100 % EtOAc/гептан потім 10 % MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (68,4 мг, 31 % вихід) у вигляді майже білої піни. ¹H ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15 – 8,09 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,26 – 5,15 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,53 – 4,45 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,77 – 1,68 (м, 2H), 1,37 (с, 5H), 1,23 (с, 4H), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI+) для (C₂₅H₃₀ClN₇O₃), 512,3 (M+H)⁺.

Стадія 3: 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он, трифторацетат

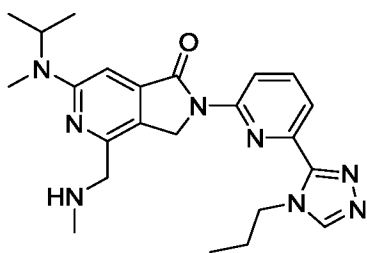
•CF₃CO₂H

20

Суміш з трет-бутил ((6-хлор-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (50,0 мг, 0,098 ммоль), (2R)-2-метилпіролідинілу (41,6 мг, 0,488 ммоль), Cs₂CO₃ (95,5 мг, 0,293 ммоль), та RuPhos-Pd G3 (12,3 мг, 0,0146 ммоль) барботували N₂ протягом 5 хв. та потім перемішували при 100 °C протягом 18 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт®. Відфільтрований корж промивали 10 % MeOH/EtOAc. Об'єднаний фільтрат концентрували насухо. Залишок розчиняли в ДХМ (1,5 мл), та додавали ТФО (0,6 мл). Суміш перемішували протягом 30 хв. та потім концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Waters Sunfire C-18 (19 × 100 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 5-100 % MeCN/H₂O (+0,05 % ТФО) зі швидкістю потоку 25 мл/хв. з отриманням 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як трифторацетатну сіль (38 мг, 68 % вихід) у вигляді твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,85 (с, 3H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 – 8,06 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 2H), 4,38 – 4,31 (м, 3H), 3,65 (т, J=9,0 Гц, 1H), 2,81 – 2,73 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,16 – 1,96 (м, 4H), 1,85 – 1,71 (м, 3H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 3H); m/z (ESI+) для (C₂₅H₃₂N₈O), 461,7 (M+H)⁺. [α]_D²² = -53,3° (с=0,5, MeOH).

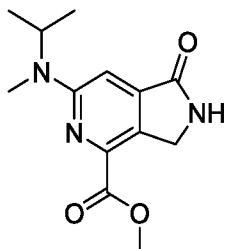
35

Приклад 63: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



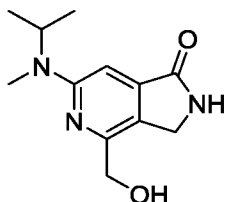
Пр.-63

Стадія 1: метил 6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилат



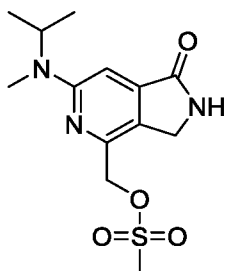
Суміш з Проміжної сполуки 11 (11,3 г, 47,1 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,16 г, 2,95 ммоль), та ТЕА (14,3 г, 141 ммоль) в MeOH (200 мл) перемішували при 80 °С протягом 40 год. в атмосфері CO при 50 фунт/кв. дюйм. ТШХ аналіз (1:1 EtOAc /петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в H_2O (200 мл) та екстрагували ДХМ (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, та концентрували. Залишок суспендували в ДХМ (50 мл) протягом 30 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали петролейним ефіром (3 × 5 мл) та сушили в вакуумі. Фільтрат чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 40-70 % EtOAc /ДХМ). Бажані фракції концентрували насухо та об'єднували із зазначеним вище відфільтрованим коржом з отриманням метил 6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату (12,3 г, 99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,12 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 4,89 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=1,1$ Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,21 (д, $J=6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$), 263,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 2: 4-(гідроксиметил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



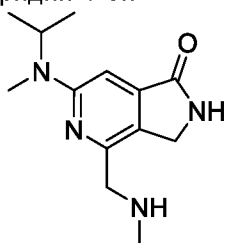
До суміші з метил 6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-карбоксилату (1,0 г, 3,80 ммоль) в ТГФ (60 мл) по краплям додавали розчин LiAlH_4 (2,5 М в ТГФ, 1,67 мл, 4,18 ммоль) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год. та потім при 20 °С протягом 16 год. ТШХ аналіз (1:1 EtOAc /петролейний ефір) показав витрачення вихідної речовини. Суміш гасили шляхом додавання 20 % водного NaOH (0,5 мл). До суміші додавали Na_2SO_4 (4 г). Суміш перемішували протягом 30 хв. та потім фільтрували. Фільтрат концентрували насухо з отриманням 4-(гідроксиметил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (890 мг, >99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,04 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 4,85 (п, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=4,7$ Гц, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,09 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,7$ Гц, 6H); m/z (ESI^+) для ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$), 236,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 3: {6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метилметансульфонат



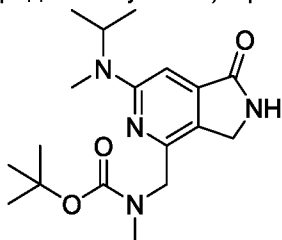
До суміші з 4-(гідроксиметил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-1-ону (890 мг, 3,78 ммоль) та ТЕА (957 мг, 9,46 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) додавали MsCl
(953 мг, 8,23 ммоль) по краплям при 0 °С в атмосфері N₂. Суміш перемішували при 0 °С. РХ-МС
аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним
Na₂CO₃ (30 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали
насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували з
отриманням 6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил
метансульфонату (1,2 г, >99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку завантажували без
додаткової очистки. m/z (ESI+) для (C₁₃H₁₉N₃O₄S), 314,0 (M+H)⁺.

Стадія 4: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-1-он



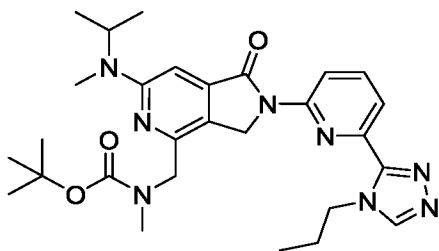
До суміші з 6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-
іл}метилметансульфонату (1,18 г, 3,78 ммоль) в ТГФ (20,0 мл) додавали розчин метиламіну (2,0
М в ТГФ, 37,8 мл, 75,6 ммоль). Суміш перемішували протягом 1 год. РХ-МС аналіз показав
витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо з отриманням 4-
[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (940
мг, >99 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини, яку завантажували без додаткової
очистки. m/z (ESI+) для (C₁₃H₂₀N₄O), 249,0 (M+H)⁺.

Стадія 5: трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-4-іл}метил)карбамат



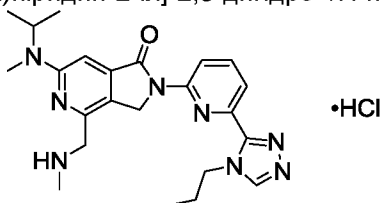
До розчину 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-1-ону (940 мг, 11,4 ммоль) та ТЕА (1,15 г, 11,4 ммоль) в ДХМ (20,0 мл) додавали
Woc₂O (1,65 мг, 7,57 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хв. РХ-МС аналіз показав
витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з
використанням флеш-хроматографії (SiO₂, EtOAc) з отриманням трет-бутил метил(6-
[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (600
мг, 46 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,81 (с, 1H), 6,57 –
6,42 (м, 1H), 4,91 (п, J=6,6 Гц, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,35 (д, J=12,4 Гц, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,88 (с, 3H),
1,48 (с, 5H), 1,41 (с, 4H), 1,17 (д, J=6,7 Гц, 6H); m/z (ESI+) для (C₁₈H₂₈N₄O₃), 349,2 (M+H)⁺.

Стадія 6: трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-
триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамат



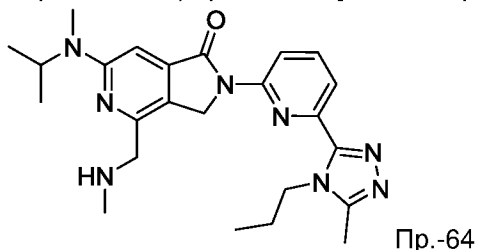
До суміші з трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (80 мг, 0,23 ммоль), Проміжної сполуки 13 (64,4 мг, 0,24 ммоль), та K_3PO_4 (146 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-діоксані (3,0 мл) додавали $Pd_2(dba)_3$ (21,0 мг, 0,023 ммоль) та Xantphos (26,6 мг, 0,046 ммоль). Суміш барботували N_2 протягом 2 хв. та потім перемішували при 85 °C протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (90 мг, 73 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14 – 8,06 (м, 1H), 7,96 – 7,87 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 5,00 – 4,90 (м, 2H), 4,68 – 4,57 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,03 – 2,93 (м, 3H), 2,92 (с, 3H), 1,90 (с, 2H), 1,41 (с, 5H), 1,33 (с, 4H), 1,20 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,98 – 0,91 (м, 3H); m/z (ESI+) для ($C_{28}H_{38}N_8O_3$), 535,4 (M+H)⁺.

Стадія 7: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид

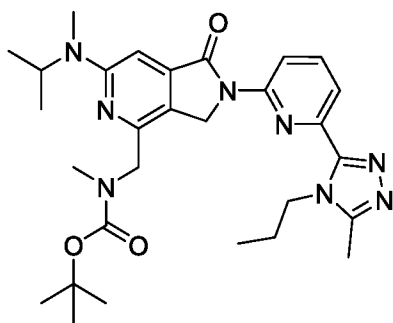


До розчину трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (90 мг, 0,17 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) додавали розчин HCl (4,0 М в EtOAc, 2,0 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували в вакуумі та потім сушили шляхом ліофілізації з отриманням 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як гідрохлорид (62,9 мг, 79 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMF-d_6$) δ 9,21 (с, 1H), 8,65 (дд, $J=8,4$, 0,9 Гц, 1H), 8,17 – 8,10 (м, 1H), 7,99 (дд, $J=7,6$, 0,9 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,05 – 4,92 (м, 1H), 4,60 (дд, $J=8,1$, 6,4 Гц, 2H), 4,31 (с, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 1,88 (г, $J=7,3$ Гц, 2H), 1,14 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,92 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); m/z (ESI+) для ($C_{23}H_{30}N_8O$), 435,3 (M+H)⁺.

Приклад 64: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он

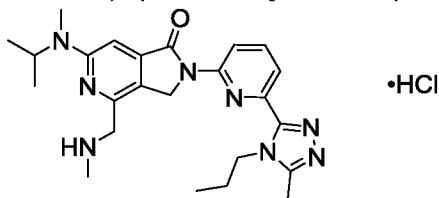


Стадія 1: трет-бутил метил(6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамат



До суміші з трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-4-іл}метил)карбамату (дивіться синтез в Приклад 63) (200 мг, 0,574 ммоль), Проміжної
сполуки 17 (169 мг, 0,603 ммоль), та K_3PO_4 (366 мг, 1,72 ммоль) в 1,4-діоксані (10,0 мл) в
атмосфері N_2 додавали $Pd_2(dba)_3$ (52,6 мг, 0,0574 ммоль) та Xantphos (66,4 мг, 0,115 ммоль).
Суміш герметизували та перемішували при 85 °C протягом 18 год. ТШХ аналіз (EtOAc) показав
витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо, та залишок чистили з
використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:20 MeOH/EtOAc). Наступні стадії проводили п'ять
разів поспіль: Залишок розчиняли в 1:10 MeOH/EtOAc (30 мл), та додавали Ultra-pure Si-Thio
 SiO_2 (1 г). Суміш перемішували при 50 °C протягом 30 хв. Суміш фільтрували, та
відфільтрований корж промивали 1:10 MeOH/EtOAc (3 × 30 мл). Фільтрат концентрували
насухо. Отриманий в результаті залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 ,
1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-
пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-
іл}метил)карбамату (250 мг, 79 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц,
 $CDCl_3$) δ 8,68 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,02 (с, 1H),
4,94 (д, $J=9,4$ Гц, 2H), 4,53 (с, 3H), 3,01 – 2,94 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,75 (с, 2H), 1,47 –
1,27 (м, 9H), 1,20 (д, $J=6,7$ Гц, 6H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 3H); PX-МС m/z (ESI+) для ($C_{29}H_{40}N_8O_3$),
549,6 (M+H)⁺.

Стадія 2: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-
триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он, гідрохлорид



Розчин трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-
триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (250
мг, 0,456 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли розчином HCl (4,0 н. в
EtOAc, 3,0 мл). Суміш перемішували при 25 °C протягом 1 год. PX-МС показав витрачання
вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням
препаративної ВЕРХ з колонкою Phenomenex Gemini-NX (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок),
яку елюювали 19-39 % MeCN/ H_2O (+0,05 % HCl) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням 4-
[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-
іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як сіль гідрохлоридної
кислоти (140 мг, 63 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ
9,30 (с, 2H), 8,71 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,21 – 8,14 (м, 1H), 7,98 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,15 (с,
2H), 5,11 – 4,98 (м, 1H), 4,58 – 4,48 (м, 2H), 4,30 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,71 (т, $J=5,4$ Гц,
3H), 2,67 (с, 3H), 1,87 (п, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,17 (д, $J=6,6$ Гц, 6H), 0,97 (т, $J=7,4$ Гц, 3H); PX-МС m/z
(ESI+) для ($C_{24}H_{32}N_8O$), 449,2 (M+H)⁺.

Альтернативно, Приклад 64 також отримували наступним чином:

Стадія 1: трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-
триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамат

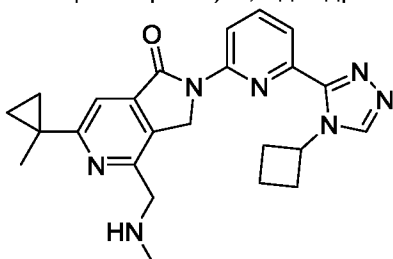
До суміші з трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-
с]піридин-4-іл}метил)карбамату (дивіться синтез в Прикладі 63) (7000 мг, 20,09 ммоль),
Проміжної сполуки 17 (5650, 20,1 ммоль), та K_3PO_4 (12800 мг, 60,3 ммоль) в 1,4-діоксані (70 мл)
в атмосфері N_2 додавали $Pd_2(dba)_3$ (1840 мг, 2,01 ммоль) та Xantphos (2320 мг, 4,02 ммоль).
Суміш герметизували та перемішували при 85 °C протягом 18 год. ТШХ аналіз (EtOAc) показав
витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту®, та

відфільтрований корж промивали EtOAc (250 мл). Фільтрат концентрували до залишку, який розтирали з 35 мл 60:40 суміші з EtOAc:H₂O. Суспензію потім фільтрували, та відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (10400 мг, 94 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (д, J=9,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,94 – 7,85 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,94 (д, J=9,4 Гц, 2H), 4,53 (с, 3H), 3,01 – 2,94 (м, 4H), 2,92 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,75 (с, 2H), 1,47 – 1,27 (м, 9H), 1,20 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЕСІ⁺) для (C₂₉H₄₀N₈O₃), 549,3 (M+H)⁺.

Стадія 2: 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он

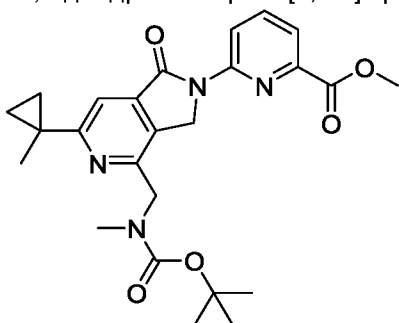
Розчин трет-бутил метил({6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил)карбамату (10400 мг, 18,95 ммоль) в EtOAc (15,0 мл) та MeOH (5 мл) охолоджували до 0 °С та обробляли розчином HCl (4,0 N в EtOAc, 100 мл). Суміш перемішували при 25 °С протягом 4 год. ТШХ аналіз (EtOAc, 254 нм, УФ) показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували та концентрували до залишку, який розчиняли у воді (200 мл) та екстрагували EtOAc (150 мл). До водного шару додавали ДХМ (250 мл), та потім додавали твердий NaHCO₃, доки рН суміші не став ~8. Шари розділяли, та водний шар екстрагували ДХМ (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над натрію сульфатом, фільтрували та концентрували до залишку. Залишок розтирали з 22 мл 10:1 суміші з EtOAc:MeCN, та суспензію фільтрували, відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону (5,59 г, 66 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,73 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,92 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,98 – 4,92 (м, 1H), 4,53 – 4,45 (м, 2H), 3,88 (с, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,91 – 1,85 (м, 2H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,04 (т, J=7,4 Гц, 3H); РХ-МС m/z (ЕСІ⁺) для (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

Приклад 65: 2-[6-(4-циклобутил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



Пр.-65

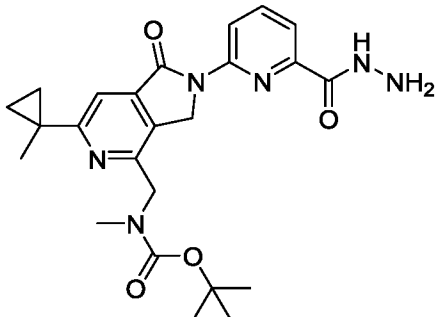
Стадія 1: метил 6-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]метил]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-1,3-дигідро-2Н-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]піридин-2-карбоксилат



До суміші з Проміжної сполуки 8 (1,50 г, 4,53 ммоль), метил 6-бромпіридин-2-карбоксилату (1,17 г, 5,43 ммоль) та K₃PO₄ (2,88 г, 13,6 ммоль) в 1,4-діоксані (50,0 мл) в атмосфері N₂ додавали Pd₂(dba)₃ (414 мг, 0,453 ммоль) та Xantphos (524 мг, 0,905 ммоль). Суміш барботували N₂ протягом 2 хв. та потім герметизували та перемішували при 85 °С протягом 5 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли H₂O (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:3 EtOAc/петролейний ефір) з отриманням метил 6-[4-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]метил]-6-(1-метилциклопропіл)-1-

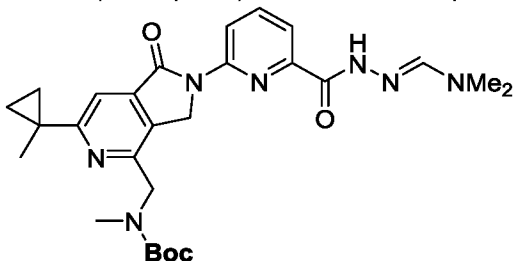
оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]піридин-2-карбоксилату (1,89 г, 89 % вихід) у вигляді коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,95 – 8,61 (м, 1H), 7,96 – 7,83 (м, 2H), 7,78 – 7,62 (м, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,64 (д, $J=10,3$ Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,58 (с, 3H), 1,53 – 1,41 (м, 9H), 1,33 (кв., $J=3,7$ Гц, 2H), 0,95 – 0,77 (м, 2H); РХ-МС m/z (ESI+) для ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5$), 467,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 2: трет-бутил ({2-[6-(гідразинкарбоніл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



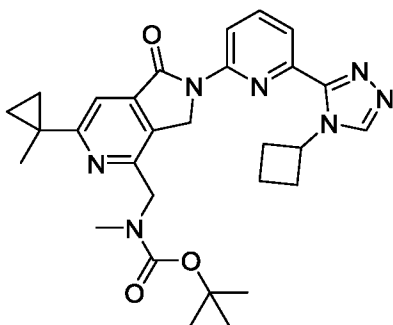
До суспензії з метил 6-[4-{{трет-бутоксикарбоніл}(метил)аміно}метил]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-1,3-дигідро-2H-піроло[3,4-с]піридин-2-іл]піридин-2-карбоксилату (1,89 г, 4,05 ммоль) в MeOH (50,0 мл) додавали гідразину моногідрат (715 мг, 12,1 ммоль). Суміш перемішували протягом 3 год. ТШХ аналіз (1:3 EtOAc/петролейний ефір) показав витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували насухо з отриманням трет-бутил ({2-[6-(гідразинкарбоніл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамату (1,74 г, 92 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини, яку завантажували без додаткової очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,09 – 9,54 (м, 1H), 8,73 – 8,52 (м, 1H), 8,17 – 7,98 (м, 1H), 7,82 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 5,29 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,81 – 4,07 (м, 4H), 2,93 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,44 (ш.с., 4H), 1,28 – 1,15 (м, 7H), 0,94 – 0,70 (м, 2H); РХ-МС m/z (ESI+) для ($\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$), 467,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 3: трет-бутил {[2-(6-{{(2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкарбоніл}піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



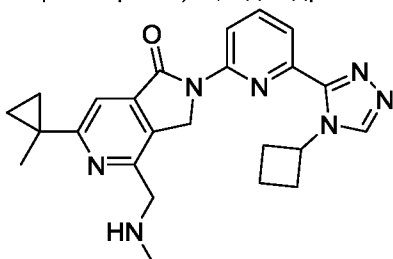
Розчин трет-бутил ({2-[6-(гідразинкарбоніл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамату (1,74 г, 3,84 ммоль) в N, N-диметилдиметоксиметиламіну (40,0 мл) перемішували при 80 °C протягом 6 год. ТШХ аналіз (1:10 MeOH/EtOAc) показав витрачання вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок суспендували в ТВМЕ (40 мл) протягом 20 хв. Тверді речовини збирали фільтрацією та сушили в вакуумі з отриманням трет-бутил {[2-(6-{{(2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкарбоніл}піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамату (1,76 г, 88 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 – 10,44 (м, 1H), 8,82 – 8,34 (м, 1H), 8,25 – 7,98 (м, 2H), 7,82 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 5,30 (ш. д., $J=11,0$ Гц, 2H), 4,66 (с, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,91 (с, 6H), 1,56 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,25 (д, $J=6,9$ Гц, 5H), 1,11 (с, 2H), 0,93 – 0,73 (м, 2H); РХ-МС m/z (ESI+) для ($\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_7\text{O}_4$), 522,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадія 4: трет-бутил ({2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил}метилкарбамат



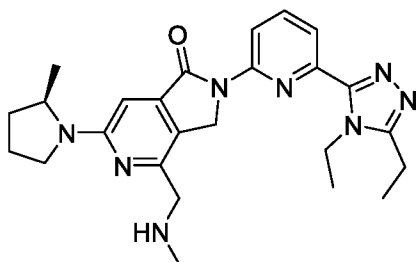
До суспензії з трет-бутил {{2-[6-((2E)-2-[(диметиламіно)метиліден]гідразинкар-боніл}піридин-2-іл)-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил}метилкарбамату (180 мг, 0,345 ммоль) в MeCN (2,0 мл) додавали циклобутанамін (61,4 мг, 0,863 ммоль) та оцтову кислоту (0,4 мл). Суміш перемішували при 95 °C протягом 3 год. ТШХ аналіз (1:10 MeOH/EtOAc) показав витрачення вихідної речовини. Розчин концентрували насухо. Залишок розчиняли в H₂O (20 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил {{2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил}метилкарбамату (104 мг, 57 % вихід) as a white glass. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,05 (ш.с., 1H), 8,62 (ш. д., J=8,3 Гц, 1H), 8,19 – 8,01 (м, 1H), 7,91 (ш.с., J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,74 – 5,55 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,61 (с, 2H), 2,97 – 2,88 (м, 3H), 1,93 – 1,75 (м, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,47 – 1,10 (м, 15H), 0,94 – 0,73 (м, 2H); PX-МС m/z (ESI+) для (C₂₉H₃₅N₇O₃), 530,3 (M+H)⁺.

Стадія 5: 2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



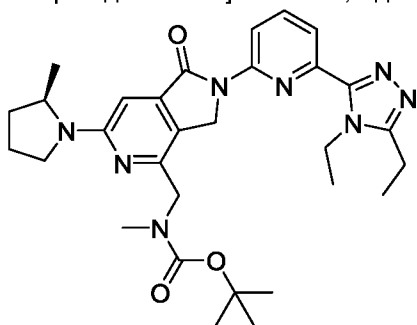
Розчин трет-бутил {{2-[6-(4-циклобутил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл}метил}метилкарбамату (104 мг, 0,196 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли ТФО (3,0 мл). Суміш перемішували при 15 °C протягом 2 год. PX-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок розчиняли в H₂O (20 мл) та підлужнювали насиченим водним Na₂CO₃ (~3 мл) до pH~9. Суміш екстрагували ДХМ (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (2 × 15 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували, та концентрували. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Agela DuraShell C18 (150 × 25 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 33-63 % MeCN/H₂O (+0,04 % NH₄OH, +10 mM NH₄HCO₃) зі швидкістю потоку 2 мл/хв. Бажані фракції знову чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Phenomenex Gemini NX (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 36-76 % MeCN/H₂O (+0,05 % NH₄OH) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням Приклада 65 (15,4 мг, 18 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,24 – 8,01 (м, 1H), 7,94 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,74 (п, J=8,6 Гц, 1H), 5,35 (с, 2H), 3,94 (с, 2H), 2,61 – 2,54 (м, 2H), 2,48 – 2,42 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,98 – 1,78 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,38 – 1,09 (м, 2H), 1,06 – 0,66 (м, 2H); PX-МС m/z (ESI+) для (C₂₄H₂₇N₇O), 430,2 (M+H)⁺.

Приклад 66: 2-[6-(4,5-діетил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



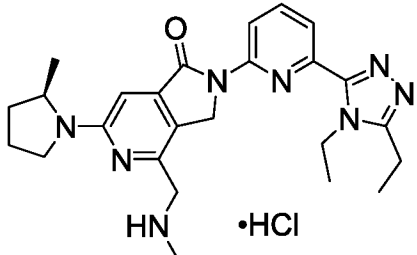
Пр.-66

Стадія 1: трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамат



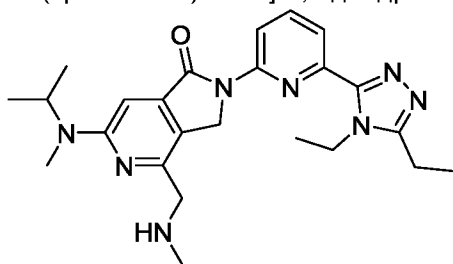
До розчину Проміжної сполуки 19 (80,0 мг, 0,222 ммоль), Проміжної сполуки 18 (93,6 мг, 0,333 ммоль), та K_3PO_4 (141 мг, 0,666 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) в атмосфері N_2 додавали $Pd_2(dba)_3$ (20,3 мг, 0,0223 ммоль) та Xantphos (25,7 мг, 0,0444 ммоль). Суміш барботували N_2 протягом 2 хв. та потім герметизували та перемішували при 85 °C протягом 18 год. ТШХ аналіз (EtOAc) показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO_2 , 1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (120 мг, >99 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,69 (ш. д., $J=8,3$ Гц, 1H), 8,09 (ш. д., $J=7,5$ Гц, 1H), 7,97 – 7,73 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,14 – 4,90 (м, 2H), 4,73 – 4,43 (м, 5H), 4,31 – 4,16 (м, 1H), 3,70 – 3,52 (м, 2H), 3,44 – 3,29 (м, 2H), 2,99 (ш.с., 3H), 2,92 – 2,77 (м, 2H), 2,20 – 1,96 (м, 3H), 1,80 – 1,70 (м, 1H), 1,62 (с, 9H), 1,43 – 1,38 (м, 3H), 1,32 – 1,11 (м, 3H). PX-МС m/z (ECI^+) для ($C_{30}H_{40}N_8O_3$), 561,4 ($M+H$) $^+$.

Стадія 2: 2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид



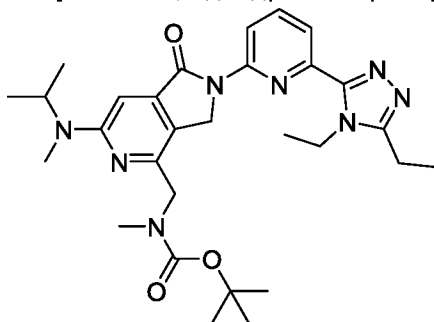
Суспензію з трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл]метил)метилкарбамату (120 мг, 0,222 ммоль) в EtOAc (10,0 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли розчином HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. PX-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Phenomenex Gemini-NX (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елювали 12-42 % MeCN/ H_2O (+0,05 % HCl) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням 2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як сільгідрохлоридної кислоти (72,0 мг, 66 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,65 – 9,29 (м, 2H), 8,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,33 – 8,13 (м, 1H), 8,02 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,66 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 4,42 – 4,28 (м, 3H), 3,65 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,50 – 3,30 (м, 1H), 3,10 (кв., $J=7,5$ Гц, 2H), 2,72 (т, $J=5,3$ Гц, 3H), 2,21 – 1,93 (м, 3H), 1,81 – 1,64 (м, 1H), 1,51 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,43 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,21 (д, $J=6,2$ Гц, 3H); PX-МС m/z (ECI^+) для ($C_{25}H_{32}N_8O$), 461,3 ($M+H$) $^+$.

Приклад 67: 2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он



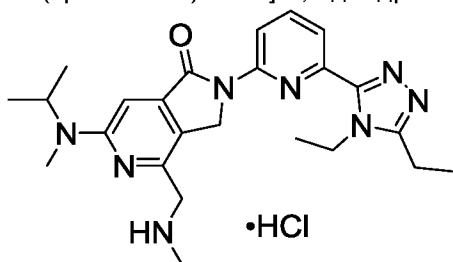
Пр.-67

Стадія 1: трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамат



До розчину трет-бутил метил((6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)карбамату (дивіться синтез в Прикладі 63) (100 мг, 0,287 ммоль), Проміжної сполуки 18 (80,7 мг, 0,287 ммоль), та K_3PO_4 (183 мг, 0,861 ммоль) в 1,4-діоксані (5,0 мл) в атмосфері N_2 додавали $Pd_2(dba)_3$ (26,3 мг, 0,0287 ммоль) та Xantphos (33,2 мг, 0,0574 ммоль). Суміш барботували N_2 протягом 2 хв., герметизували, та перемішували при 85 °С протягом 18 год. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Суміш фільтрували через целіт®. Відфільтрований корж промивали EtOAc (100 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насухо та чистили з використанням препаративної ТШХ (EtOAc) з отриманням трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (120 мг, 76 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,70 (д, $J=8,2$ Гц, 1Н), 8,10 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,99 – 7,80 (м, 1Н), 6,89 (с, 1Н), 5,12 – 5,01 (м, 1Н), 4,98 – 4,84 (м, 2Н), 4,71 – 4,62 (м, 2Н), 4,58 – 4,26 (м, 2Н), 3,04 – 2,96 (м, 3Н), 2,94 (с, 3Н), 2,89 (кв., $J=7,5$ Гц, 2Н), 1,51 (т, $J=7,5$ Гц, 3Н), 1,45 – 1,34 (м, 12Н), 1,23 (с, 3Н), 1,21 (с, 3Н). РХ-МС m/z (ECI^+) для ($C_{29}H_{40}N_8O_3$), 549,2 ($M+H$) $^+$.

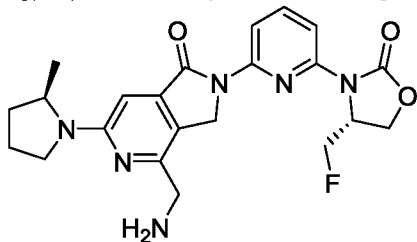
Стадія 2: 2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид



Розчин трет-бутил ((2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-1-оксо-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил)метилкарбамату (120 мг, 0,219 ммоль) в EtOAc (1,0 мл) охолоджували до 0 °С та по краплях обробляли розчином HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Суміш перемішували протягом 2 год. при кімнатній температурі. РХ-МС аналіз показав витрачення вихідної речовини. Отримані в результаті тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж сушили в вакуумі з отриманням 2-[6-(4,5-діетил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділяли як сіль гідрохлоридної кислоти (95 мг, 90 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,23 (ш.с., 2Н), 8,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1Н), 8,19 – 8,09 (м, 1Н), 7,99 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 5,11 – 4,97 (м, 1Н), 4,57 (кв., $J=6,4$ Гц, 2Н), 4,33 (т, $J=6,0$ Гц, 2Н), 3,01 – 2,88 (м, 5Н), 2,72 (т, $J=5,4$ Гц, 3Н), 1,45 (т, $J=7,1$ Гц,

3H), 1,39 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,16 (с, 3H); РХ-МС m/z (ЕСІ+) для (C₂₄H₃₂N₈O), 449,2 (M+H)⁺.

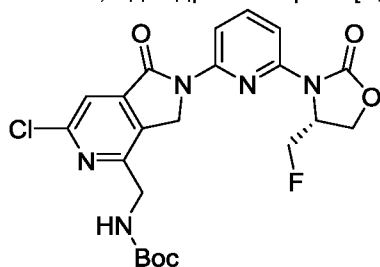
Приклад 68: 4-(амінометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он



5

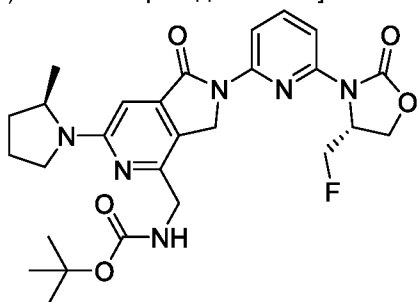
Пр.-68

Стадія 1: трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат



До розчину Проміжної сполуки 20 (462 мг, 1,68 ммоль), Проміжної сполуки 7 (500 мг, 1,68 ммоль), K₂CO₃ (511 мг, 3,69 ммоль), та N,N-диметилетилендіаміну (74,0 мг, 0,840 ммоль) додавали CuI (80,0 мг, 0,420 ммоль). Суміш барботували N₂ протягом 5 хв. та потім перемішували при 120 °С протягом 1,5 під дією мікрохвильового випромінення. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш розбавляли H₂O (8 мл) та MeCN (1 мл), та отримані в результаті тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали H₂O (3 × 2 мл) та MeCN (4 × 1 мл) та сушили в вакуумі з отриманням трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамату (595 мг, 72 % вихід) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,03 – 7,97 (м, 1H), 7,92 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,54 (т, J=6,2 Гц, 1H), 5,31 – 5,00 (м, 4H), 4,87 – 4,71 (м, 1H), 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,59 – 4,50 (м, 1H), 4,41 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,39 (с, 9H); ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ –238,40 (с, 1F); m/z (ЕСІ+) для (C₂₂H₂₃ClFN₅O₅), 436,1 (M-tBu+H)⁺.

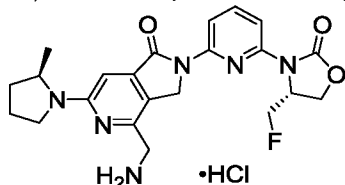
Стадія 2: трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамат



Розчин трет-бутил [(6-хлор-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамату (595 мг, 1,21 ммоль), (2R)-2-метилпіролідинілу (294 мг, 2,42 ммоль), та Cs₂CO₃ (2,36 г, 7,26 ммоль) в 1,4-діоксані барботували аргоном протягом 3 хв., та додавали RuPhos Pd G3 (101 мг, 0,121 ммоль). Суміш барботували аргоном протягом 3 хв., герметизували, та перемішували при 100 °С протягом 16 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднаний фільтрат концентрували насуху. Неочищену речовину чистили з використанням флеш-хроматографії (8 г SiO₂, 1:1 EtOAc/петролейний ефір). Бажані фракції концентрували насуху. Залишок суспендували в EtOAc/петролейному ефірі (2:1, 10 мл) протягом 5 хв. при кімнатній температурі, та тверді речовини збирали фільтрацією. Відфільтрований корж промивали EtOAc/петролейним ефіром (2:1, 3 × 10 мл) та сушили в вакуумі. Тверді речовини розчиняли в MeOH/EtOAc (1:10, 30 мл).

Додавали Ultra-pure Si-Thio SiO₂ (1 г), та суміш перемішували при 50 °С протягом 30 хв. Суміш фільтрували, та відфільтрований корж промивали MeOH/EtOAc (1:10, 3 × 30 мл). Фільтрат концентрували насухо. Обробку Ultra-pure Si-Thio SiO₂ повторювали ідентичним способом (4х). Неочищену речовину чистили з використанням флеш-хроматографії (SiO₂, 1:10 MeOH/EtOAc) з отриманням трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамату (330 мг, 51 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 – 7,91 (м, 1H), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,20 – 4,90 (м, 4H), 4,79 (дд, J=45,8, 10,0 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,57 – 4,48 (м, 1H), 4,26 (дд, J=6,0, 2,0 Гц, 2H), 4,21 (т, J=6,2 Гц, 1H), 3,58 – 3,50 (м, 1H), 3,33 – 3,29 (м, 1H), 2,10 – 2,01 (м, 2H), 1,97 – 1,87 (м, 1H), 1,73 – 1,58 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,20 (д, J=5,4 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ –238,33 (с, 1F); m/z (ESI+) для (C₂₇H₃₃FN₆O₅), 541,3 (M+H)⁺.

Стадія 3: 4-(амінометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону гідрохлорид

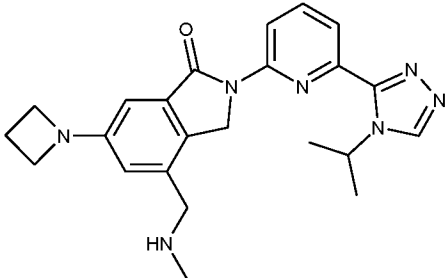
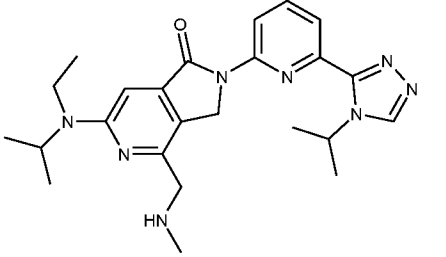


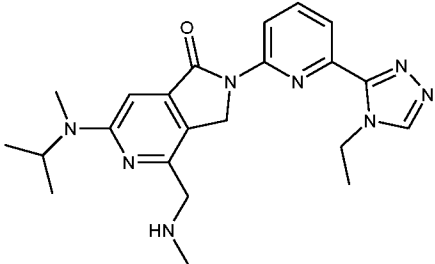
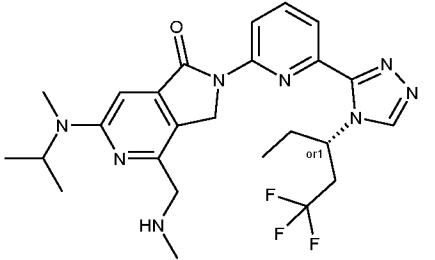
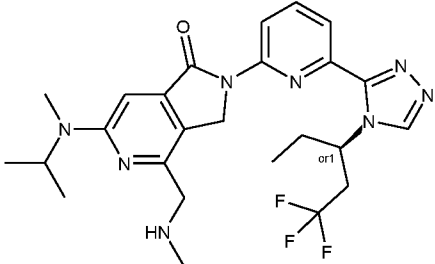
Розчин трет-бутил [(2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-1-оксо-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-4-іл)метил]карбамату (300 мг, 0,610 ммоль) в EtOAc (5,0 мл) та MeOH (10,0 мл) охолоджували до 0 °С та обробляли розчином HCl (4,0 н. в EtOAc, 5,0 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 9 год. РХ-МС аналіз показав витрачання вихідної речовини. Суміш концентрували насухо. Тверді речовини розчиняли в H₂O (25 мл) та промивали EtOAc (20 мл). Водний шар концентрували насухо. Залишок чистили з використанням препаративної ВЕРХ з колонкою Phenomenex Gemini-NX (150 × 30 мм, 5 мкм розмір частинок), яку елюювали 24-44 % MeCN/H₂O (+0,05 % HCl) зі швидкістю потоку 30 мл/хв. з отриманням 4-(амінометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-ону, виділеного як сіль гідрохлоридної кислоти (200 мг, 69 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,53 (ш.с., 3H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,08 – 7,94 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,69 (с, 1H), 5,21 – 4,99 (м, 4H), 4,74 (ш. д., J=9,8 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=3,3, 8,5 Гц, 1H), 4,39 – 4,29 (м, 1H), 4,25 – 4,15 (м, 2H), 3,63 (ш.т., J=8,7 Гц, 1H), 3,47 – 3,34 (м, 1H), 2,14 – 1,94 (м, 3H), 1,77 – 1,68 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,0 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ –238,09 (с, 1F); m/z (ESI+) для (C₂₂H₂₅FN₆O₃), 441,3 (M+H)⁺.

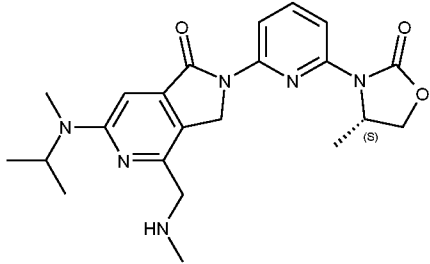
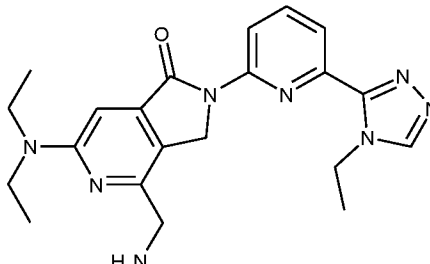
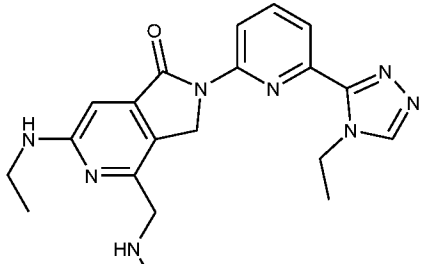
Додаткові сполуки за винаходом в Таблицях 1А та 1В отримували з використанням модифікацій способів, проілюстрованих в даному документі. Використання або 1 у структурі та ξ у назві визначає хіральний центр, що був розділений на два окремі енантіомери, але конкретний енантіомер не підтверджений; суцільний або штриховий клин є зображенням в структурі, але фактичний енантіомер може бути представлений іншим енантіомером. Вони є позначеними як "абсолютна стереохімія невідома" та включають обертання площі поляризації світла. Сполуки, позначені як "абсолютна стереохімія відома", як правило, отримують з Проміжних сполук, які мають вудому стереохімію.

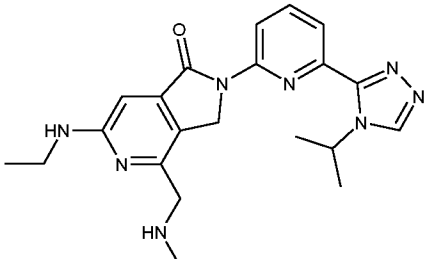
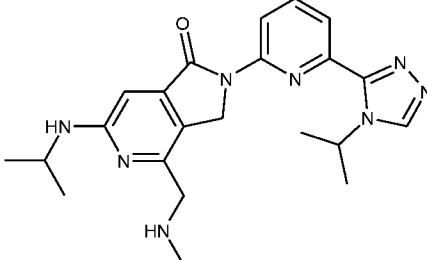
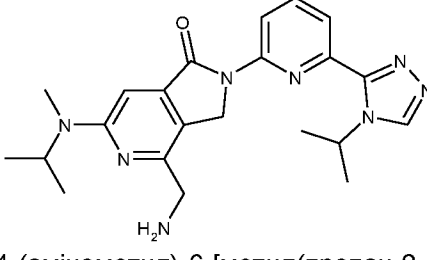
Сполуки та їх відповідні характеристичні дані є представленими в таблиці 1А нижче, при цьому спосіб, який використовується для отримання сполуки, надається в дужках нижче номера приклада:

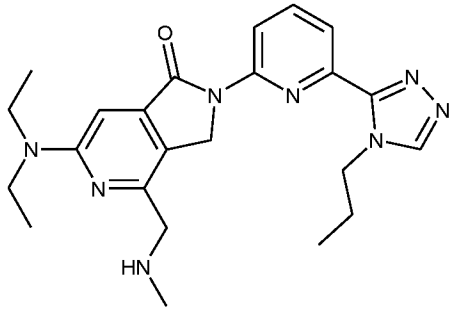
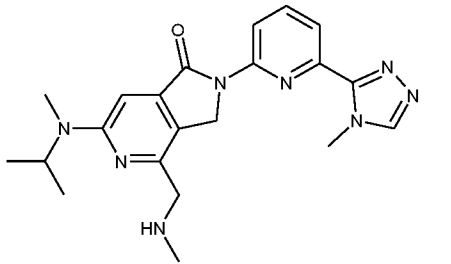
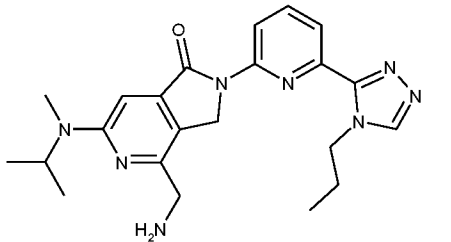
Таблиця 1А

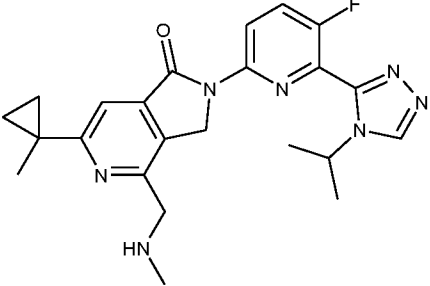
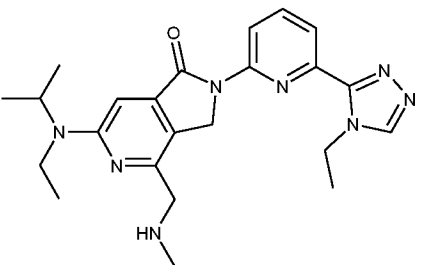
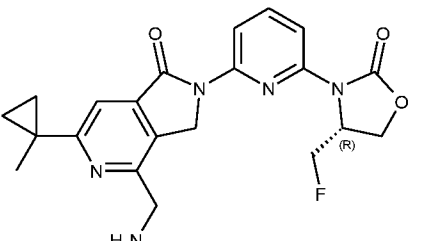
Пр. No.	Структура/назва за IUPAC	PX-MS [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площі поляризації світла; стереохімічні примітки
69 (C)	 6-циклобутил-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,17 – 9,10 (м, 2H), 8,97 (с, 1H), 8,66 – 8,58 (м, 1H), 8,18 – 8,09 (м, 1H), 7,98 – 7,91 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,42 (репт., J=6,7 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,52 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,88 (кв., J=8,6 Гц, 1H), 2,78 (т, J=5,1 Гц, 3H), 2,53 (с, 1H), 2,50 – 2,38 (м, 2H), 2,42 – 2,32 (м, 1H), 2,36 – 2,27 (м, 1H), 2,14 – 1,97 (м, 1H), 1,98 – 1,84 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,7 Гц, 6H).
70 (P)	 6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	449,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,93 (с, 1H) 8,61 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,07-8,13 (м, 1H) 7,93 (д, J=7,52 Гц, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,49 (дт, J=13,25, 6,67 Гц, 1H) 5,12 (с, 2H) 4,84-4,93 (м, 1H) 4,06 (с, 2H) 3,14-3,20 (м, 2H) 2,53-2,58 (м, 3H) 1,58 (д, J=6,60 Гц, 6H) 1,15-1,21 (м, 9H)

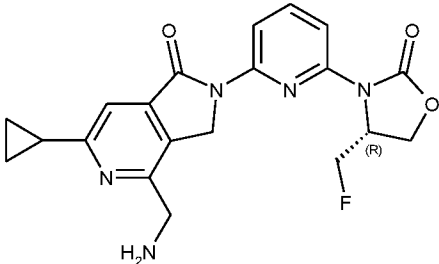
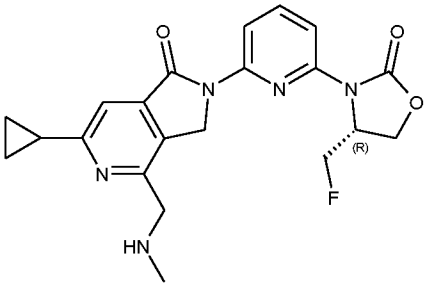
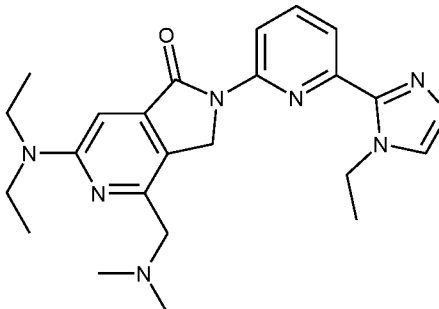
71 (O)	 2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64-8,74 (м, 1H) 8,60 (ш.с., 1H) 8,04-8,12 (м, 1H) 7,98-8,02 (м, 1H) 6,78 (с, 1H) 5,18 (с, 2H) 4,90 (дт, J=13,05, 6,37 Гц, 1H) 4,60-4,75 (м, 2H) 3,85 (ш.с., 2H) 2,91 (с, 3H) 2,41 (с, 3H) 1,52 (т, J=7,09 Гц, 3H) 1,19 (д, J=6,48 Гц, 6H).
72 (O)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	517,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,44 Гц, 1H), 8,10 (т, J=7,98 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,52 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,94-6,15 (м, 1H), 5,05-5,22 (м, 2H), 4,81-5,01 (м, 1H), 3,86 (ш.с., 2H), 3,14-3,20 (м, 1H), 2,94-3,05 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 1,90-2,14 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,15 (д, J=6,42 Гц, 6H), 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H). абсолютна стереохімія невідома*
73 (O)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	517,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,06 (с, 1H), 8,64 (д, J=8,44 Гц, 1H), 8,10 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,97 (д, J=7,52 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,05 (д, J=4,03 Гц, 1H), 5,04-5,20 (м, 2H), 4,83-5,01 (м, 1H), 3,85 (ш.с., 2H), 3,10-3,21 (м, 1H), 2,95-3,06 (м, 1H), 2,88 (с, 3H), 1,92-2,17 (м, 2H), 1,34 (с, 3H), 1,12-1,20 (м, 6H), 0,84 (т, J=7,34 Гц, 3H). абсолютна стереохімія невідома*

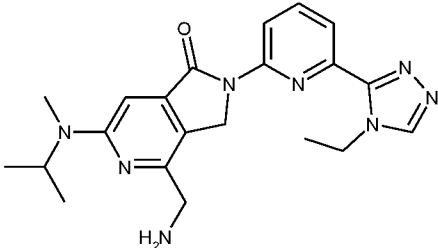
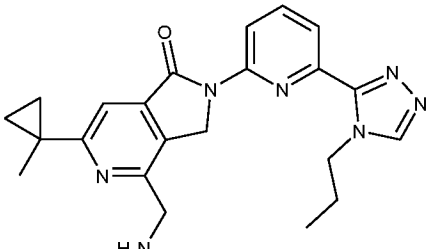
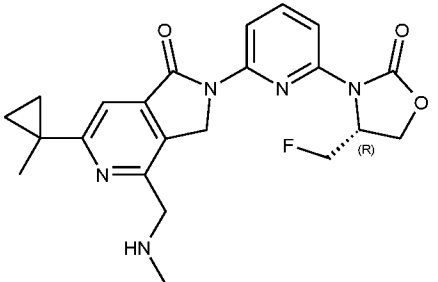
74 (T)	 4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 447,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,34-9,10 (м, 2H) 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,95 (т, J=8,2 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H) 6,88 (с, 1H) 5,12 (м, 1H) 5,01 (ш.с., 2H) 4,98-4,90 (м, 1H) 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H) 4,34 (ш. д., J=3,0 Гц, 2H) 4,17 (дд, J=3,8, 8,3 Гц, 1H) 2,93 (с, 3H) 2,72 (ш.т., J=5,3 Гц, 3H) 1,49 (д, J=6,0 Гц, 3H) 1,17 (д, J=6,5 Гц, 6H). абсолютна стереохімія відома
75 (O)	 4-(амінометил)-6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 429,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,44 (ш.с., 3H) 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,85 (с, 1H) 5,16 (с, 2H) 4,67 (кв., J=7,2 Гц, 2H) 4,24 (кв., J=5,0 Гц, 2H) 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H) 1,16 (т, J=6,9 Гц, 6H).
76 (O)	 6-(етиламіно)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	393,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,33 (ш.с., 2H) 9,19 (с, 1H) 8,66 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, J=8,1 Гц, 1H) 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H) 6,87 (с, 1H) 5,17 (с, 2H) 4,68 (кв., J=7,2 Гц, 3H) 4,28 (ш.т., J=5,6 Гц, 2H) 3,45 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 2,76-2,66 (м, 3H) 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H) 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).

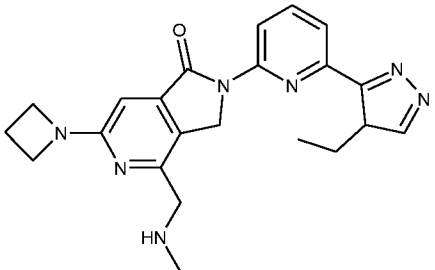
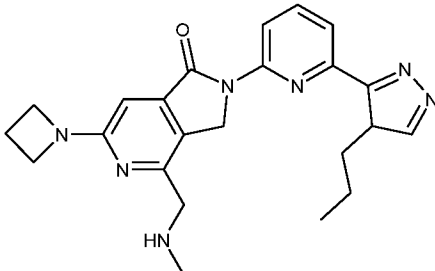
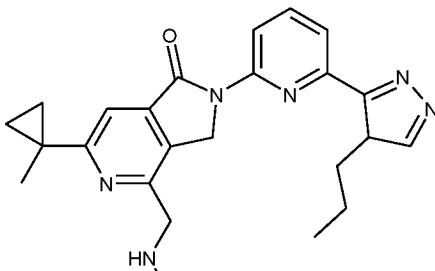
77 (O)	 6-(етиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	406,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (с, 3H) 8,65 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,86 (с, 1H) 5,57-5,40 (м, 1H) 5,16(с, 2H) 4,25 (ш.с., 2H) 3,45 (кв., J=7,0 Гц, 2H) 2,72 (ш.т., J=5,1 Гц, 3H) 1,61 (д, J=6,5 Гц, 6H) 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).
78 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(пропан-2-іламіно)-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,2	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (с, 1H) 8,55 (д, J=7,78 Гц, 1H) 8,01 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,88 (д, J=7,48 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 6,55 (д, J=7,73 Гц, 1H) 5,51 (квін., J=6,68 Гц, 1H) 5,07 (с, 2H) 3,96 (dq, J=13,41, 6,57 Гц, 1H) 3,71 (с, 2H) 2,28 (с, 3H) 1,51 (д, J=6,71 Гц, 6H) 1,11 (д, J=6,41 Гц, 6H).
79 (O)	 4-(амінометил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	[M+Na] ⁺ 443,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,49 (с, 1H) 8,69 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,56 (ш.с., 3H) 8,17 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,89 (с, 1H) 5,58-5,47 (м, 1H) 5,19 (с, 2H) 5,13-4,95 (м, 1H) 4,21 (ш.д., J=5,5 Гц, 2H) 2,94 (с, 3H) 1,63 (д, J=6,8 Гц, 6H) 1,17 (д, J=6,8 Гц, 6H).

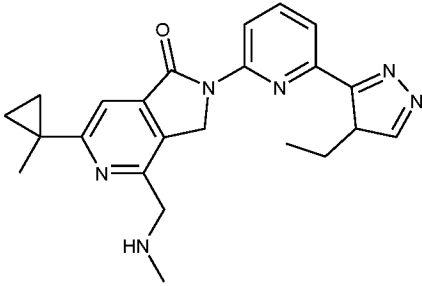
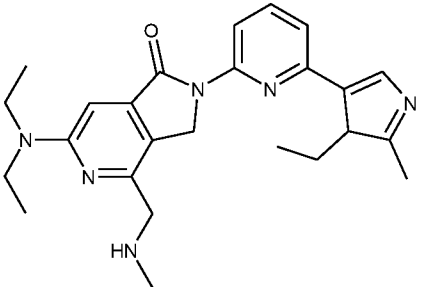
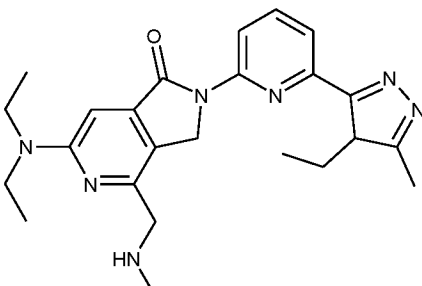
80 (O)	 6-(діетиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (д, J=8,25 Гц, 1H), 8,04-8,15 (м, 1H), 8,00 (д, J=7,52 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,52-4,62 (м, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,59 (кв., J=6,97 Гц, 3H), 2,49 (с, 3H), 1,81-1,94 (м, 2H), 1,34 (с, 1H), 1,15 (т, J=6,97 Гц, 6H), 0,94 (т, J=7,34 Гц, 3H).
81 (O)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	406,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,43-9,30 (м, 2H) 9,21 (с, 1H) 8,67 (д, J=8,5 Гц, 1H) 8,16 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,91 (с, 1H) 5,21 (с, 2H) 5,14-4,93 (м, 1H) 4,36 (ш.т., J=5,6 Гц, 2H) 4,20 (с, 3H) 2,93 (с, 3H) 2,74-2,68 (м, 3H) 1,17 (д, J=6,5 Гц, 6H).
82 (O)	 4-(амінометил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,67 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,51 (ш.с., 3H) 8,14 (т, J=7,9 Гц, 1H) 8,03 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,89 (с, 1H) 5,15 (с, 2H) 5,10-4,98 (м, 1H) 4,61 (ш.т., J=7,2 Гц, 2H) 4,27-4,18 (м, 2H) 2,94 (с, 3H) 1,95-1,86 (м, 2H) 1,17 (д, J=6,8 Гц, 6H) 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H).

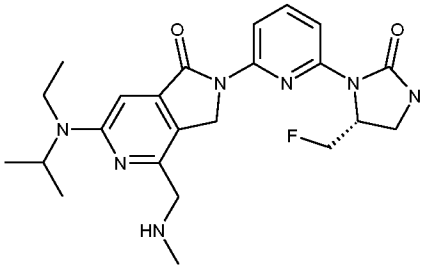
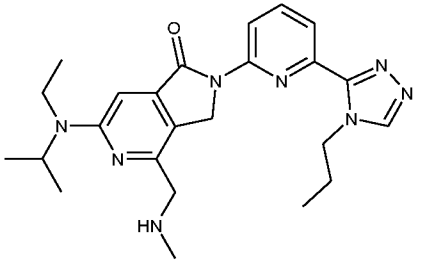
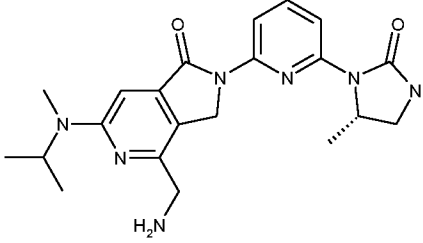
83 (C)	 2-{5-фтор-6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	436,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,01-9,05 (м, 1H) 8,66-8,76 (м, 1H) 8,09-8,16 (м, 1H) 7,53-7,59 (м, 1H) 5,21-5,27 (м, 2H) 4,95-5,04 (м, 1H) 3,84-3,90 (м, 2H) 2,30-2,34 (м, 3H) 1,61-1,65 (м, 4H) 1,54 (д, J=6,85 Гц, 6H) 1,24 (ш. д., J=2,69 Гц, 2H) 0,85-0,87 (м, 2H).
84 (C)	 6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,73 (с, 1H) 8,53-8,63 (м, 1H) 8,03-8,09 (м, 1H) 7,96-8,01 (м, 1H) 6,71 (с, 1H) 5,13 (с, 2H) 4,80-4,86 (м, 1H) 4,62 (кв., J=7,15 Гц, 2H) 3,86 (с, 2H) 3,18-3,35 (м, 2H) 2,40 (с, 3H) 1,49 (т, J=7,15 Гц, 3H) 1,13-1,19 (м, 9H)
85 (M)	 4-(амінометил)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	412,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,33 – 8,16 (м, 4H), 7,98 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 5,25 – 4,96 (м, 4H), 4,74 (с, 1H), 4,64 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=8,7, 3,3 Гц, 1H), 4,35 (д, J=9,1 Гц, 2H), 1,57 (с, 3H), 1,50 – 1,37 (м, 2H), 0,89 (д, J=2,7 Гц, 2H). абсолютна стереохімія відома

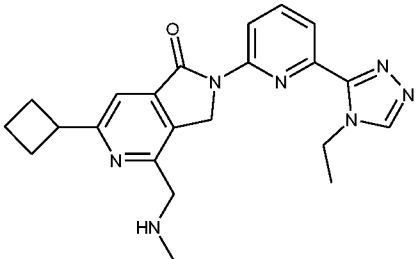
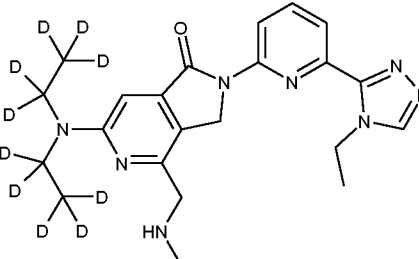
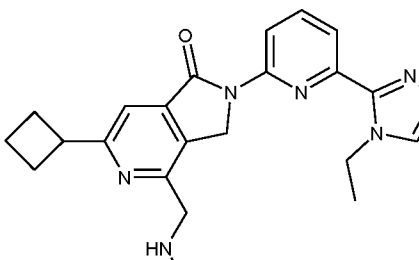
86 (M)	 4-(амінометил)-6-циклопропіл-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	398,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,28 – 8,17 (м, 4H), 7,97 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,20 – 4,97 (м, 4H), 4,77 (ддд, J=45,6, 10,1, 1,8 Гц, 1H), 4,63 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=8,6, 3,3 Гц, 1H), 4,38 – 4,27 (м, 2H), 2,33 (ддд, J=8,1, 4,8, 3,4 Гц, 1H), 1,21 – 1,12 (м, 2H), 1,03 (дд, J=8,1, 3,1 Гц, 2H). абсолютна стереохімія відома
87 (M)	 6-циклопропіл-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	412,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,95 (с, 2H), 8,25 (дд, J=8,0, 0,7 Гц, 1H), 7,99 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=8,2, 0,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 5,23 – 4,96 (м, 4H), 4,77 – 4,61 (м, 2H), 4,57 – 4,38 (м, 3H), 2,54 (с, 2H), 2,41 – 2,31 (м, 1H), 1,17 (dq, J=5,2, 3,1 Гц, 2H), 1,06 (дт, J=8,2, 3,1 Гц, 2H). абсолютна стереохімія відома
88 (Q)	 6-(діетиламіно)-4-[(диметиламіно)метил]-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,4	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,62 (д, J=8,25 Гц, 1H), 8,05-8,16 (м, 1H), 8,01 (д, J=7,52 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,65 (кв., J=7,21 Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,54-3,58 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 1,52 (т, J=7,15 Гц, 3H), 1,14 (т, J=6,97 Гц, 6H).

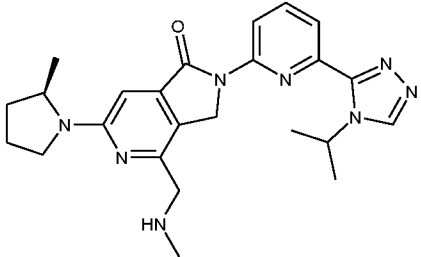
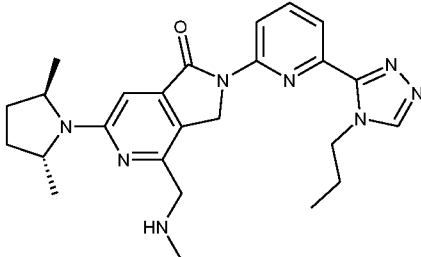
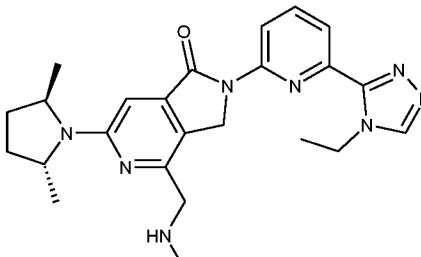
89 (R)	 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	407,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1 H) 8,63 (дд, J=8,38, 0,67 Гц, 1 H) 8,06-8,16 (м, 1 H) 7,93-8,04 (м, 1 H) 6,75 (с, 1 H) 5,21 (с, 2 H) 4,88-5,05 (м, 1 H) 4,64 (кв., J=7,25 Гц, 2 H) 3,88 (с, 2 H) 2,89 (с, 3 H) 1,50 (т, J=7,09 Гц, 3 H) 1,16 (д, J=6,72 Гц, 6 H).
90 (O)	 4-(амінометил)-6-(1-метилциклопропіл)-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,11 (т, J=7,9 Гц, 1H) 8,03 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 5,29 (с, 2H) 4,58 (ш.т., J=7,3 Гц, 2H) 3,96 (с, 2H) 1,95-1,81 (м, 2H) 1,56 (с, 3H) 1,36-1,15 (м, 2H) 0,94 (т, J=7,3 Гц, 3H) 0,89-0,84 (м, 2H).
91 (M)	 2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	426,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,27 – 8,12 (м, 2H), 7,96 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,20 – 4,98 (м, 4H), 4,78 (ддд, J=45,6, 10,0, 1,7 Гц, 1H), 4,62 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,48 (дд, J=8,6, 3,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=1,6 Гц, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,26 (кв., J=2,9 Гц, 2H), 0,85 (т, J=3,2 Гц, 2H). абсолютна стереохімія відома

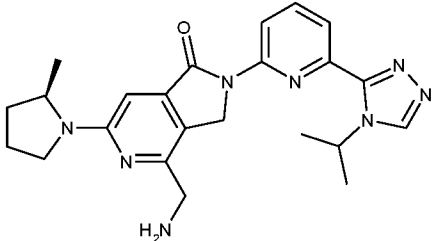
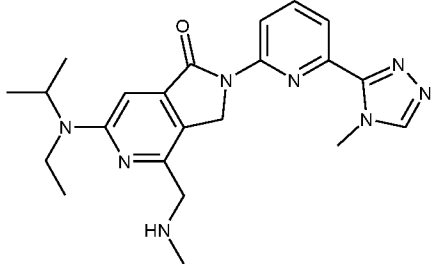
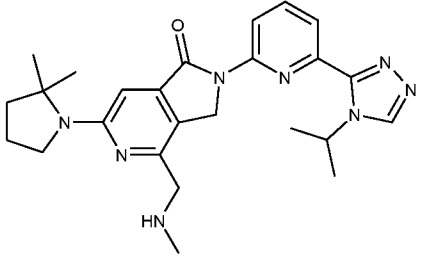
92 (O)	 6-(азетидин-1-іл)-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	404,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,61 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,04-7,98 (м, 1H) 6,54 (с, 1H) 5,18 (с, 2H) 4,63 (д, J=7,0 Гц, 2H) 4,00 (т, J=7,4 Гц, 4H) 3,82 (с, 2H) 2,37-2,33 (м, 5H) 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H).
93 (O)	 6-(азетидин-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,74 (с, 1H) 8,62 (д, J=7,8 Гц, 1H) 8,07 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,04-7,99 (м, 1H) 6,55 (с, 1H) 5,16 (с, 2H) 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2H) 4,00 (т, J=7,4 Гц, 4H) 3,80 (с, 2H) 2,37-2,32 (м, 5H) 1,88 (ш. д., J=7,3 Гц, 2H) 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).
94 (S)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,16-8,07 (м, 1H) 8,07-8,00 (м, 1H) 7,57 (с, 1H) 5,26 (с, 2H) 4,58 (т, J=7,2 Гц, 2H) 3,93 (с, 2H) 2,36 (с, 3H) 1,89 (сикс., J=7,1 Гц, 2H) 1,56 (с, 3H) 1,27 (ш. д., J=2,3 Гц, 2H) 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) 0,89-0,86 (м, 2H).

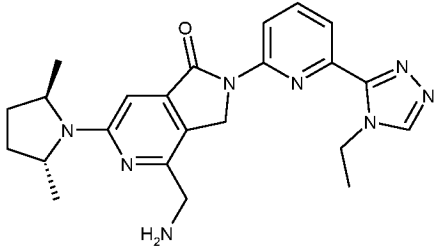
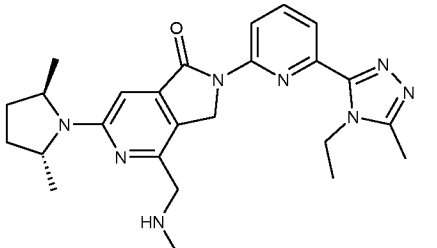
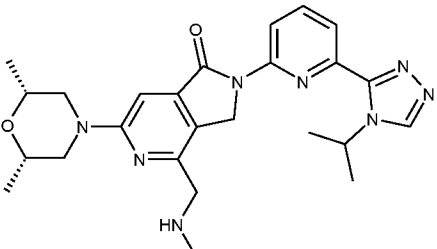
95 (S)	 2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	404,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,76 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,16-8,08 (м, 1H) 8,07-7,99 (м, 1H) 7,58 (с, 1H) 5,29 (с, 2H) 4,64 (кв., J=6,8 Гц, 2H) 3,97 (с, 2H) 2,37 (с, 3H) 1,62-1,48 (м, 6H) 1,26 (ш.с., 2H) 0,88 (ш. д., J=2,3 Гц, 2H).
96 (V)	 6-(діетиламіно)-2-[6-(1-етил-2-метил-1Н-імідазол-5-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	434,5	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (с, 2H), 8,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,5 (т, J=8,1 Гц, 2H), 7,65 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,07 (с, 2H), 4,59 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,32 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,63 (кв., J=7,0 Гц, 4H), 2,74 (м, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,41 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,14 (т, J=7,0 Гц, 6H).
97 (U)	 6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,53 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,80 (с, 2H), 3,56 (кв., J=6,8 Гц, 4H), 2,52 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 1,46 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,0 Гц, 6H).

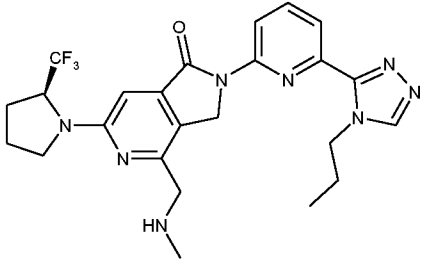
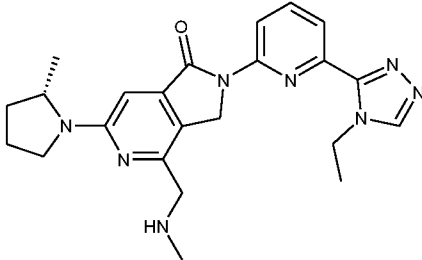
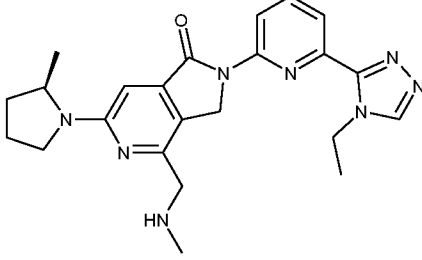
98 (T)	 6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	457,0	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,18-8,26 (м, 1H) 7,94 (т, J=8,07 Гц, 1H) 7,85 (д, J=8,17 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 4,94-5,13 (м, 4H) 4,72-4,87 (м, 2H) 4,62 (т, J=8,82 Гц, 1H) 4,44-4,52 (м, 1H) 3,78-3,85 (м, 2H) 3,35-3,39 (м, 3H) 2,40 (с, 3H) 1,10-1,20 (м, 9H).
99 (O)	 6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	449,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,72 (с, 1H) 8,59-8,63 (м, 1H) 8,05-8,10 (м, 1H) 7,99 (дд, J=7,70, 0,73 Гц, 1H) 6,71 (с, 1H) 5,12 (с, 2H) 4,78-4,84 (м, 1H) 4,57 (т, J=7,15 Гц, 2H) 3,79 (с, 2H) 3,33-3,36 (м, 2H) 2,33-2,38 (м, 3H) 1,87 (сикс., J=7,30 Гц, 2H) 1,14-1,20 (м, 9H) 0,93 (т, J=7,43 Гц, 3H).
100 (T)	 4-(амінометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	411,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59-8,40 (м, 3H) 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H) 7,95 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,82 (д, J=8,3 Гц, 1H) 6,86 (с, 1H) 5,17-5,08 (м, 1H) 5,08-4,91 (м, 3H) 4,60 (ш.т., J=8,2 Гц, 1H) 4,29-4,20 (м, 2H) 4,17-4,14 (м, 1H) 2,93 (с, 3H) 1,49 (ш. д., J=6,0 Гц, 3H) 1,16 (ш. д., J=6,3 Гц, 6H). абсолютна стереохімія відома

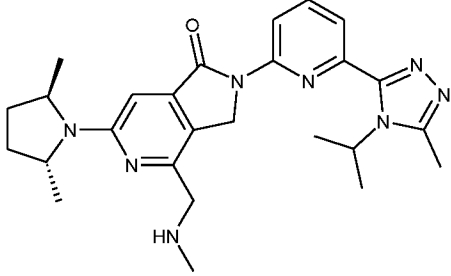
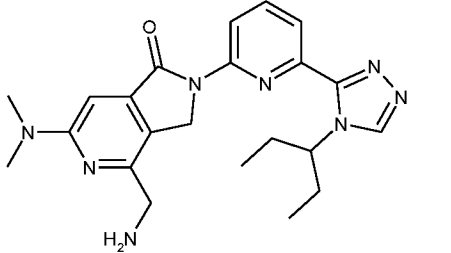
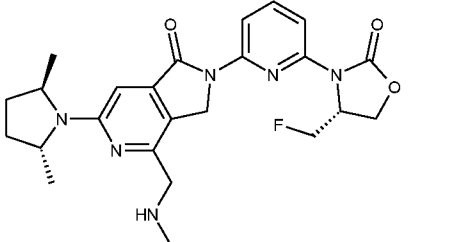
101 (W)	 6-циклобутил-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,76 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,15-8,07 (м, 1H) 8,06-8,00 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 5,32 (с, 2H) 4,65 (кв., J=7,2 Гц, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,79 (квін., J=8,7 Гц, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,35-2,29 (м, 4H) 2,10-1,98 (м, 1H) 1,94-1,81 (м, 1H) 1,53 (т, J=7,2 Гц, 3H).
102 (C)	 6-{bis[(пентадеутеріо)етил]аміно}-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	431,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,23 (ш.с., 2H) 9,00 (ш.с., 1H) 8,65 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H) 6,87 (с, 1H) 5,16 (с, 2H) 4,66 (кв., J=7,2 Гц, 2H) 4,33 (ш. д., J=5,5 Гц, 2H) 2,73 (т, J=5,3 Гц, 3H) 1,51 (т, J=7,2 Гц, 3H).
103 (W)	 6-циклобутил-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,15-8,07 (м, 1H) 8,06-8,01 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 5,30 (с, 2H) 4,59 (т, J=7,2 Гц, 2H) 4,00 (с, 2H) 3,80 (квін., J=8,7 Гц, 1H) 2,38 (с, 3H) 2,35-2,27 (м, 4H) 2,10-1,98 (м, 1H) 1,95-1,81 (м, 3H) 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H).

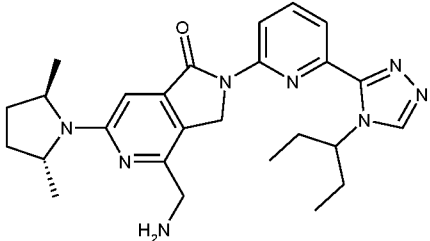
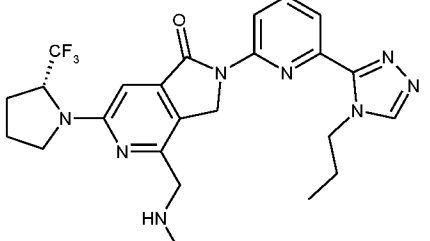
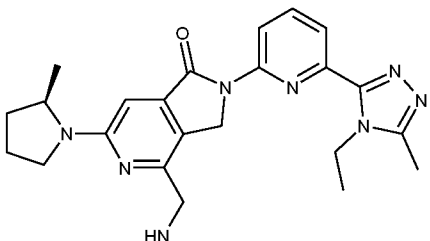
104 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,59 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,08 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,90 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 5,44 – 5,32 (м, 1Н), 5,06 (с, 2Н), 4,29 (с, 2Н), 3,60 (м, 1Н), 3,33 – 3,23 (м, 2Н), 2,95 (д, J=2,1 Гц, 3Н), 2,09 – 1,93 (м, 3Н), 1,66 – 1,72 (м, 1Н), 1,54 (дд, J=6,8, 2,1 Гц, 6Н), 1,16 (дд, J=6,4, 2,1 Гц, 3Н).
105 (C)	 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,7	¹ Н ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,74 (с, 2Н), 8,61 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1Н), 8,10 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 8,05 – 7,94 (м, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 5,15 – 5,01 (м, 2Н), 4,53 (т, J=7,3 Гц, 2Н), 4,31 (м, 4Н), 2,74 (т, J=5,3 Гц, 3Н), 2,23 (с, 2Н), 1,83 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 1,74 – 1,58 (м, 2Н), 1,11 (д, J=6,2 Гц, 6Н), 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3Н). абсолютна стереохімія відома
106 (C)	 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-етил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,6	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,77 (с, 2Н), 8,63 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,13 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,78 (с, 1Н), 5,18 – 5,03 (м, 2Н), 4,62 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 4,37 (м, 4Н), 2,78 (т, J=5,4 Гц, 3Н), 2,26 (с, 2Н), 1,69 (д, J=5,8 Гц, 2Н), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,14 (д, J=6,1 Гц, 6Н). абсолютна стереохімія відома

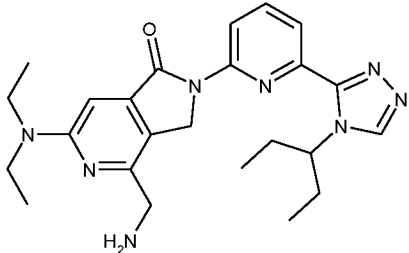
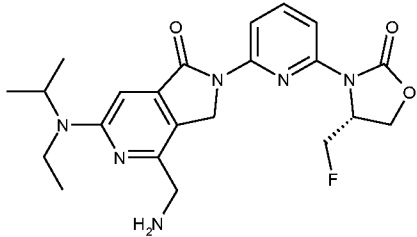
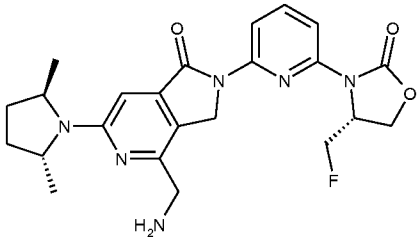
107 (AA)	 4-(амінометил)-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,92-8,94 (м, 1H) 8,57-8,63 (м, 1H) 8,04-8,11 (м, 1H) 7,91-7,96 (м, 1H) 6,55-6,57 (м, 1H) 5,50-5,57 (м, 1H) 5,14-5,17 (м, 2H) 4,15-4,26 (м, 2H) 3,80-3,88 (м, 2H) 3,31-3,35 (м, 3H) 2,04-2,07 (м, 2H) 1,92-1,98 (м, 2H) 1,56-1,59 (м, 6H) 1,19 (ш. д., J=6,05 Гц, 3H).
108 (P)	 6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64-8,66 (м, 1H) 8,58 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,04-8,10 (м, 1H) 7,96 (д, J=7,52 Гц, 1H) 6,72-6,74 (м, 1H) 5,13-5,16 (м, 2H) 4,79-4,89 (м, 1H) 4,10-4,12 (м, 3H) 3,88-3,98 (м, 2H) 3,41-3,46 (м, 5H) 1,15-1,19 (м, 9H).
109 (C)	 6-(2,2-диметилпіролідиніл-1-іл)-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,0	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,92-8,96 (м, 1H) 8,60-8,66 (м, 1H) 8,08 (т, J=8,01 Гц, 1H) 7,93-8,02 (м, 1H) 6,55 (с, 1H) 5,57 (дт, J=13,33, 6,54 Гц, 1H) 5,15 (с, 2H) 4,09 (кв., J=5,09 Гц, 1H) 3,86 (с, 2H) 3,40-3,48 (м, 2H) 2,37-2,40 (м, 3H) 1,89-1,95 (м, 4H) 1,58 (д, J=6,72 Гц, 6H) 1,53 (с, 6H).

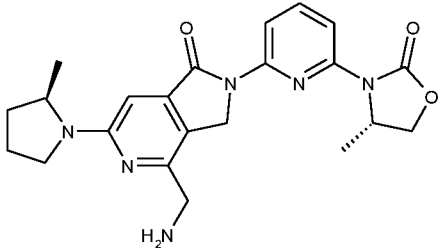
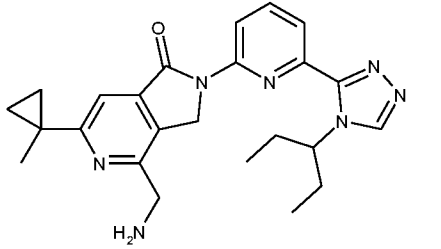
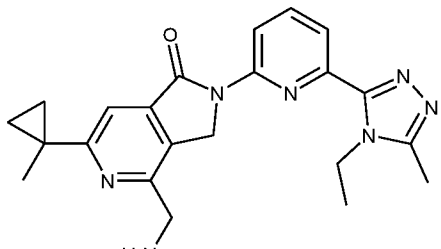
110 (C)	 4-(амінометил)-6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (с, 3H), 7,87 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,94 – 4,82 (м, 2H), 4,37 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 4,28 – 3,92 (м, 4H), 2,08 – 1,94 (м, 2H), 1,43 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,28 – 1,19 (м, 3H), 0,90 (д, J=6,1 Гц, 6H).
111 (U)	 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,53 (д, J=8,25 Гц, 1H) 7,93-8,04 (м, 1H) 7,90 (д, J=7,70 Гц, 1H) 6,65 (с, 1H) 5,31 (с, 2H) 4,48 (кв., J=6,97 Гц, 2H) 3,54-3,58 (м, 2H) 3,52 (br, s, 3H, assumed; partially перекривається з піком води) 2,98 (с, 3H) 2,42 (с, 3H) 1,35-1,43 (м, 9H) 1,03 (т, J=6,97 Гц, 3H).
112 (C)	 6-[2,6-диметилmorpholin-4-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пропан-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	477,0	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,83-8,89 (м, 1H) 8,54 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,01-8,06 (м, 1H) 7,86-7,89 (м, 1H) 6,99-7,02 (м, 1H) 6,46-6,53 (м, 2H) 5,41-5,47 (м, 1H) 5,05-5,09 (м, 2H) 3,93-4,04 (м, 2H) 3,67-3,73 (м, 4H) 2,35-2,43 (м, 3H) 1,48-1,54 (м, 6H) 1,13 (ш. д., J=6,05 Гц, 6H).

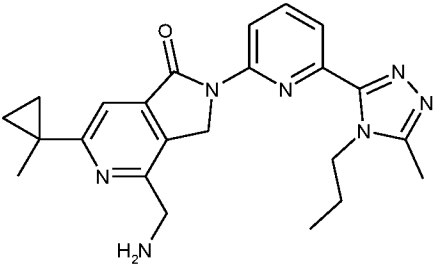
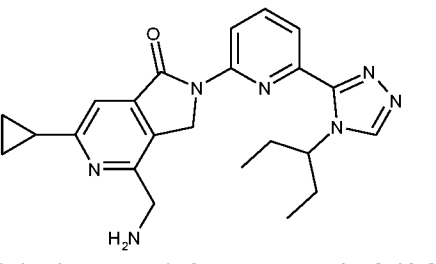
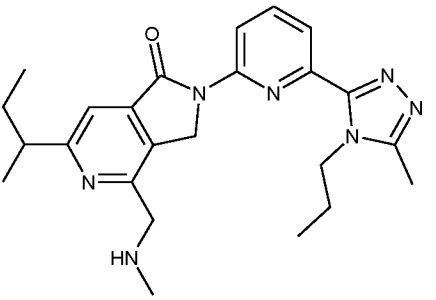
113 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-(трифторметил)піролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	501,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,75 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,15-8,07 (м, 1H) 8,05-7,99 (м, 1H) 6,92 (с, 1H) 5,23-5,11 (м, 3H) 4,58 (т, J=7,3 Гц, 2H) 3,87 (с, 2H) 3,82-3,72 (м, 1H) 3,52-3,38 (м, 1H) 2,37 (с, 3H) 2,14 (ш.с., 4H) 1,89 (сикс., J=7,2 Гц, 2H) 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H).
114 (C)	 2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71-8,73 (м, 1H) 8,51-8,59 (м, 1H) 8,03-8,09 (м, 1H) 7,93-7,98 (м, 1H) 6,60-6,65 (м, 1H) 5,04-5,10 (м, 2H) 4,54-4,62 (м, 2H) 4,17-4,25 (м, 1H) 4,06-4,11 (м, 2H) 3,53-3,58 (м, 2H) 3,29-3,37 (м, 1H) 2,58-2,62 (м, 3H) 1,99-2,08 (м, 2H) 1,92-1,98 (м, 1H) 1,66-1,73 (м, 1H) 1,45-1,49 (м, 3H) 1,14-1,21 (м, 3H).
115 (C)	 2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,69-8,74 (м, 1H) 8,53-8,60 (м, 1H) 8,06-8,10 (м, 1H) 7,94-8,00 (м, 1H) 6,60-6,65 (м, 1H) 5,07-5,14 (м, 2H) 4,55-4,65 (м, 2H) 4,20-4,24 (м, 1H) 3,97-4,04 (м, 4H) 3,30-3,35 (м, 1H) 2,52-2,54 (м, 3H) 2,01-2,09 (м, 2H) 1,92-1,98 (м, 1H) 1,66-1,74 (м, 1H) 1,43-1,50 (м, 3H) 1,12-1,19 (м, 3H).

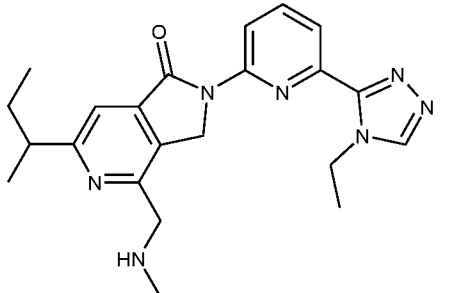
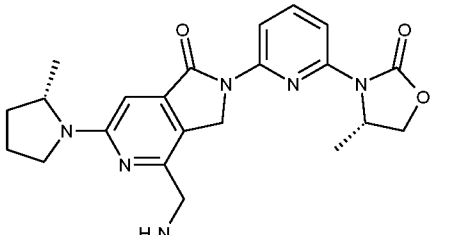
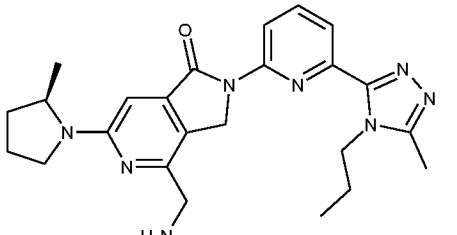
116 (U)	 6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,3	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,5-8,6 (м, 1H), 8,0-8,1 (м, 1H), 7,78 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,4-5,6 (м, 1H), 5,0-5,2 (м, 2H), 4,22 (ш.с., 2H), 3,75 (дд, J=2,5, 3,9 Гц, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,2-2,3 (м, 2H), 1,6-1,6 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,12 (д, J=5,5 Гц, 6H).
117 (AA)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 (с, 1H) 8,63 (дд, J=8,31, 0,73 Гц, 1H) 8,04-8,13 (м, 1H) 7,93 (дд, J=7,58, 0,73 Гц, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,33-5,44 (м, 1H) 5,17 (с, 2H) 3,86 (ш. д., J=11,49 Гц, 2H) 3,11 (с, 7H) 1,85-1,99 (м, 4H) 0,78 (т, J=7,34 Гц, 6H).
118 (M)	 6-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	469,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,00-7,92 (м, 1H) 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H) 6,59 (с, 1H) 5,13 (ш. д., J=7,4 Гц, 1H) 5,10-4,96 (м, 3H) 4,88-4,70 (м, 1H) 4,68-4,60 (м, 1H) 4,50 (дд, J=3,1, 8,6 Гц, 1H) 4,25 (ш.с., 2H) 3,82-3,71 (м, 2H) 2,37 (с, 3H) 2,23 (ш.с., 2H) 1,64 (ш. д., J=5,5 Гц, 2H) 1,13 (д, J=6,1 Гц, 6H). ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d ₆) δ -237,98 (с, 1F). абсолютна стереохімія відома

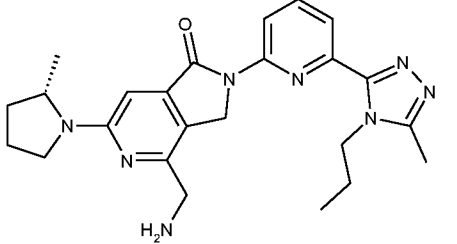
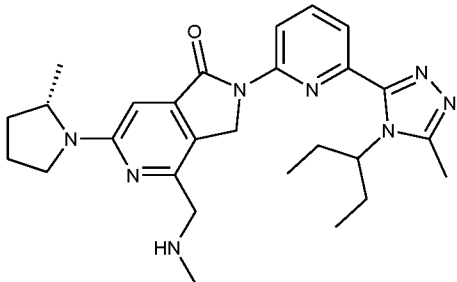
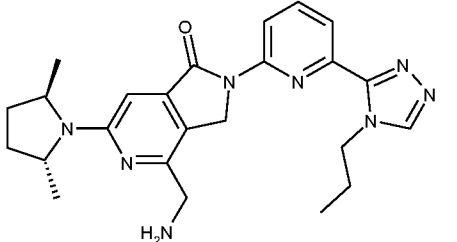
119 (R)	 4-(амінометил)-6-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,6-8,6 (м, 1H), 8,07 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,9-8,0 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,3-5,5 (м, 1H), 5,15 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,29 (квін., J=6,3 Гц, 2H), 3,89 (ш.с., 2H), 2,27 (дт, J=2,2, 7,5 Гц, 2H), 1,9-2,0 (м, 4H), 1,6-1,7 (м, 2H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 6H), 0,8-0,9 (м, 6H).
120 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-(трифторметил)піролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	501,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,46 (ш.с., 1H) 9,17 (ш.с., 1H) 8,79 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,12 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,07(с, 1H) 5,46 (ш.с., 1H) 5,23-5,12 (м, 2H) 4,57 (ш.т., J=7,2 Гц, 2H) 4,37 (ш.т., J=5,1 Гц, 2H) 3,83 (ш. д., J=9,5 Гц, 1H) 3,59-3,47 (м, 1H) 2,77-2,68 (м, 3H) 2,22-2,07 (м, 4H) 1,86 (сикс., J=7,2 Гц, 2H) 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H).
121 (AC)	 2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	477,1	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52-8,59 (м, 1H) 8,04-8,09 (м, 1H) 7,90-7,95 (м, 1H) 6,67-6,72 (м, 1H) 5,01-5,10 (м, 2H) 4,46-4,53 (м, 2H) 4,28-4,33 (м, 2H) 3,56-3,62 (м, 3H) 3,34-3,40 (м, 1H) 2,73-2,79 (м, 3H) 2,45-2,49 (м, 3H) 2,01-2,11 (м, 2H) 1,94-1,98 (м, 1H) 1,67-1,76 (м, 1H) 1,38-1,45 (м, 3H) 1,16-1,22 (м, 3H).

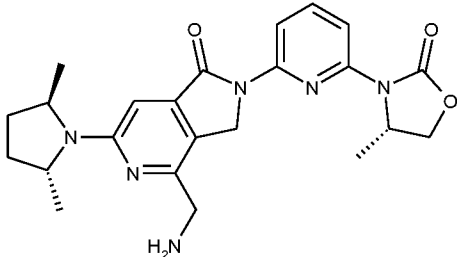
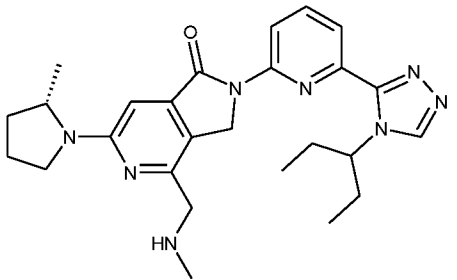
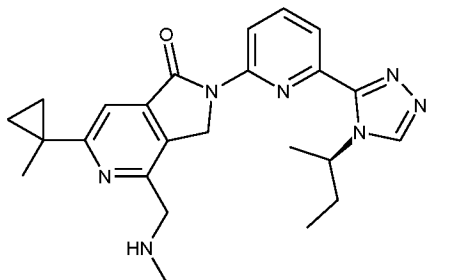
122 (AA)	 4-(амінометил)-6-(діетиламіно)-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	449,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (с, 1Н), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,10 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 6,71 (с, 1Н), 5,3-5,5 (м, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 3,85 (ш.с., 2Н), 3,5-3,6 (м, 4Н), 1,8-2,0 (м, 4Н), 1,15 (т, J=6,9 Гц, 6Н), 0,79 (т, J=7,3 Гц, 6Н).
123 (Т)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	442,9	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,47 (ш.с., 3Н) 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1Н) 8,01-7,95 (м, 1Н) 7,92-7,86 (м, 1Н) 6,80 (с, 1Н) 5,23-4,92 (м, 5Н) 4,89-4,72 (м, 1Н) 4,65 (т, J=8,8 Гц, 1Н) 4,52 (дд, J=3,1, 8,7 Гц, 1Н) 4,23-4,16 (м, 2Н) 3,49 (кв., J=6,7 Гц, 2Н) 1,22-1,13 (м, 9Н).
124 (М)	 4-(амінометил)-6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	455,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,36 (ш.с., 3Н) 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1Н) 8,01-7,95 (м, 1Н) 7,92-7,86 (м, 1Н) 6,71 (с, 1Н) 5,22-5,08 (м, 2Н) 5,07-4,98 (м, 2Н) 4,85 (ш. д., J=10,5 Гц, 1Н) 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1Н) 4,52 (дд, J=3,1, 8,7 Гц, 1Н) 4,28-4,11 (м, 2Н) 2,24 (ш. д., J=0,9 Гц, 2Н) 2,05-1,94 (м, 2Н) 1,67 (ш. д., J=5,4 Гц, 2Н) 1,19-1,08 (м, 6Н). абсолютна стереохімія відома

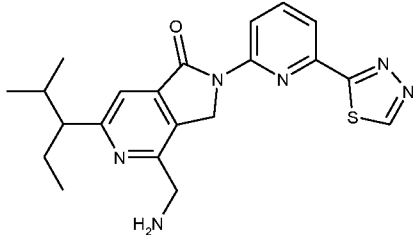
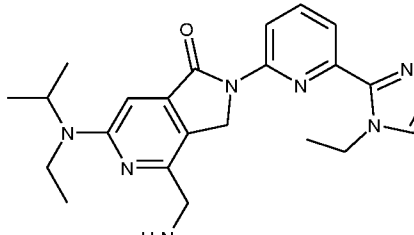
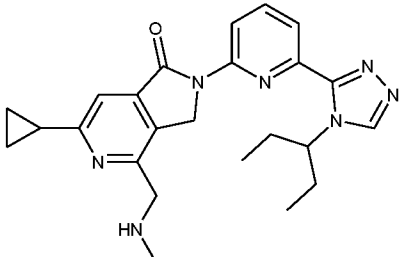
125 (T)	 4-(амінометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	423,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,45 (ш.с., 3H) 8,23 (д, J=7,8 Гц, 1H) 7,95 (т, J=8,1 Гц, 1H) 7,82 (д, J=7,8 Гц, 1H) 6,69 (с, 1H) 5,17-5,00 (м, 2H) 4,96 (дт, J=2,4, 4,0 Гц, 1H) 4,60 (т, J=8,3 Гц, 1H) 4,34 (ш.с., 1H) 4,22 (ш. дд, J=6,1, 7,8 Гц, 2H) 4,16 (дд, J=3,8, 8,4 Гц, 1H) 3,63 (ш. д., J=2,6 Гц, 1H) 2,14-1,94 (м, 3H) 1,77-1,70 (м, 1H) 1,49 (д, J=6,2 Гц, 3H) 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H). абсолютна стереохімія відома
126 (S)	 4-(амінометил)-6-(1-метилциклопропіл)-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	432,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,92 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,5 Гц, 1H) 8,11 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 5,38-5,30 (м, 1H) 5,29 (с, 2H) 3,97 (с, 2H) 2,10 (ш.с., 2H) 2,00-1,82 (м, 4H) 1,56 (с, 3H) 1,30-1,20 (м, 2H) 0,89-0,70 (м, 2H) 0,78 (ш.т., J=7,3 Гц, 6H).
127 (AD)	 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	404,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,77-8,67 (м, 1H) 8,09-8,00 (м, 1H) 7,99-7,92 (м, 1H) 7,71-7,63 (м, 1H) 5,28-5,20 (м, 2H) 4,66 (кв., J=7,1 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 2,60 (с, 3H) 1,61 (с, 3H) 1,57 (т, J=7,2 Гц, 3H) 1,43-1,38 (м, 2H) 0,95-0,89 (м, 2H).

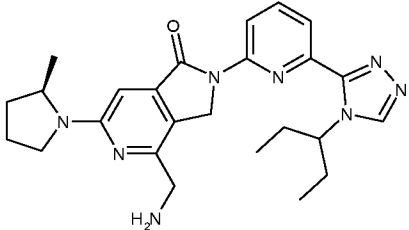
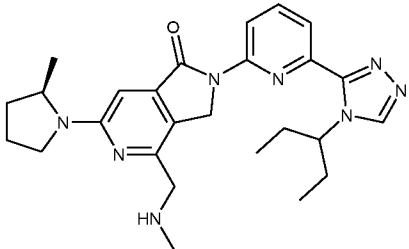
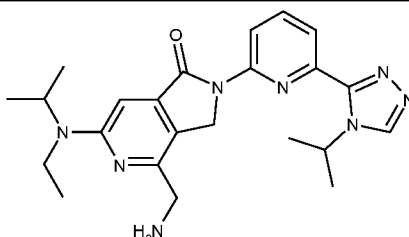
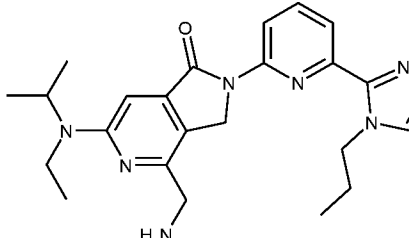
128 (AD)	 4-(амінометил)-6-(1-метилциклопропіл)-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,64 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,32 (с, 3H), 8,12 (дд, J=8,4, 7,7 Гц, 1H), 7,99 (дд, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,50 – 4,41 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,83 (дт, J=9,3, 7,3 Гц, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,47 (кв., J=3,4 Гц, 2H), 0,97 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,92 (кв., J=3,5 Гц, 2H).
129 (C)	 4-(амінометил)-6-циклопропіл-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	418,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,77-8,86 (м, 1H) 8,50-8,59 (м, 1H) 7,99-8,06 (м, 1H) 7,83-7,94 (м, 1H) 7,41-7,51 (м, 1H) 5,27-5,35 (м, 1H) 5,14-5,24 (м, 2H) 3,85-3,94 (м, 1H) 3,03-3,19 (м, 2H) 2,16-2,33 (м, 1H) 1,76-1,91 (м, 5H) 0,88-0,99 (м, 4H) 0,64-0,77 (м, 6H).
130 (AE)	 6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,5	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,00 – 8,80 (м, 2H), 8,64 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 8,21 – 8,03 (м, 1H), 7,97 (дд, J=7,7, 0,9 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,44 (дд, J=8,7, 6,6 Гц, 2H), 4,35 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,72 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,75 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,53 (с, 3H), 1,80 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

131 (C)	 6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	407,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,20-9,12 (м, 2H) 8,90 (с, 1H) 8,64 (д, J=8,5 Гц, 1H) 8,13 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,01 (д, J=7,8 Гц, 1H) 6,91 (с, 1H) 5,15(с, 2H) 4,64 (кв., J=7,0 Гц, 2H) 4,34 (т, J=5,8 Гц, 2H) 3,75-3,67 (м, 2H) 3,12 (с, 3H) 2,73 (т, J=5,4 Гц, 3H) 1,49 (т, J=7,2 Гц, 3H) 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3H).
132 (M)	 4-(амінометил)-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	423,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,31 – 8,15 (м, 4H), 7,96 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,86 – 7,78 (м, 1H), 6,70 (с, 1H), 5,18 – 4,97 (м, 2H), 4,97 – 4,90 (м, 1H), 4,61 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,26 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,17 (дд, J=8,4, 3,8 Гц, 1H), 3,64 (т, J=9,0 Гц, 1H), 3,39 (м, 1H), 2,06 (м, 3H), 1,75 (м, 1H), 1,49 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H). абсолютна стереохімія відома
133 (AF)	 4-(амінометил)-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (д, J=8,25 Гц, 1H) 7,97 (т, J=7,98 Гц, 1H) 7,88 (д, J=7,52 Гц, 1H) 6,51 (с, 1H) 5,03 (с, 2H) 4,31-4,44 (м, 2H) 4,13-4,26 (м, 1H) 3,82-3,92 (м, 1H) 3,45-3,55 (м, 4H) 2,41 (с, 3H) 1,93-2,05 (м, 2H) 1,86-1,93 (м, 1H) 1,83 (ш.с., 1H) 1,69-1,79 (м, 2H) 1,62-1,67 (м, 1H) 1,13 (д, J=6,24 Гц, 3H) 0,89 (т, J=7,34 Гц, 3H).

134 (AE)	 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,6	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,16 – 8,04 (м, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,11 (д, J=1,6 Гц, 2H), 4,49 – 4,40 (м, 2H), 4,40 – 4,29 (м, 3H), 3,74 – 3,59 (м, 2H), 2,77 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,50 (с, 3H), 2,21 – 1,94 (м, 3H), 1,79 (дт, J=15,3, 7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).
135 (AE)	 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[5-метил-4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	489,6	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,90 (с, 2H), 8,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,43 – 4,21 (м, 4H), 3,65 (т, J=9,2 Гц, 2H), 2,78 (м, 3H), 2,50 (с, 3H).
136 (C)	 4-(амінометил)-6-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,74 (с, 1H), 8,62 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,08 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,59 (с, 1H), 5,20 – 5,06 (м, 2H), 4,64 – 4,49 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,84 (с, 2H), 2,24 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,14 (д, J=6,1 Гц, 6H), 0,94 (т, J=7,4 Гц, 3H).

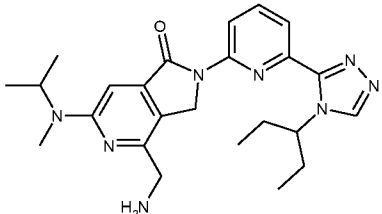
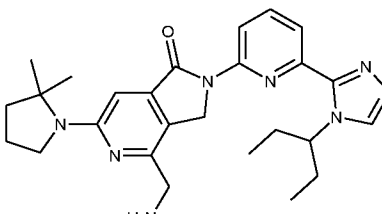
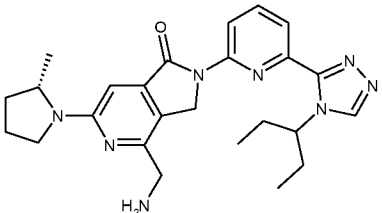
137 (D)	 4-(амінометил)-6-[(2R,5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[(4S)-4-метил-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	437,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,32 (т, J=4,4 Гц, 1H) 7,90 (м, 2H) 6,89 (с, 1H) 5,20-5,03 (м, 3H) 4,63 (т, J=8,3 Гц, 1H) 4,40 (ш.с., 2H) 4,37-4,30 (м, 2H) 4,20 (дд, J=4,0, 8,5 Гц, 1H) 2,37 (ш.с., 2H) 1,78 (ш. д., J=5,5 Гц, 2H) 1,57 (д, J=6,2 Гц, 3H) 1,24 (д, J=6,1 Гц, 6H). абсолютна стереохімія відома
138 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,7	¹ H ЯМР (700 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (с, 3H), 8,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,11 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,28 – 4,33 (м, 3H), 3,64 (м, 2H), 2,77 (м, 3H), 2,11 – 1,97 (м, 3H), 1,92 (м, 4H), 1,73 (м, 1H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,79 (т, J=7,3 Гц, 6H).
139 (S)	 2-(6-{4-[(2R)-бутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	432,2	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,14-9,18 (м, 1H) 8,93 (с, 1 H) 8,61 (д, J=8,44 Гц, 1H) 8,12 (т, J=7,97 Гц, 1H) 7,93 (д, J=7,52 Гц, 1H) 7,69 (с, 1H) 5,24-5,31 (м, 1H) 5,18-5,24 (м, 2H) 4,47 (ш.с., 2H) 2,77 (с, 3H) 1,87-2,03 (м, 2H) 1,56-1,61 (м, 6H) 1,38-1,49 (м, 2H) 0,89-0,95 (м, 2H) 0,82 (т, J=7,34 Гц, 3H). абсолютна стереохімія відома

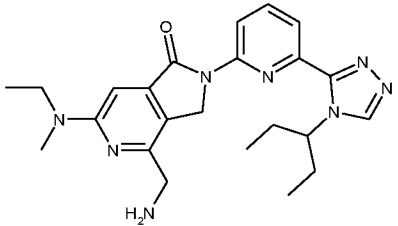
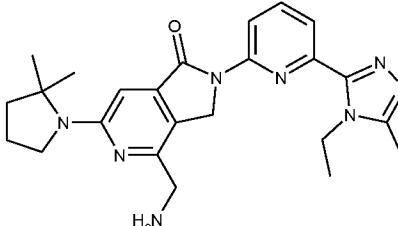
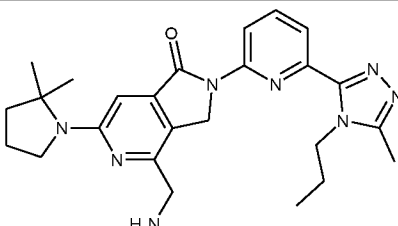
140 (AG)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(1,3,4-тіадіазол-2-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	410,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,76 (с, 1H) 8,69 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,19-8,14 (м, 1H) 8,13-8,09 (м, 1H) 6,77 (с, 1H) 5,70 (ш.с., 2H) 5,16 (с, 2H) 4,98-4,88 (м, 1H) 4,08 (с, 2H) 3,52-3,43 (м, 2H) 1,21-1,16 (м, 9H).
141 (AH)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-етил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,17 (с, 1H) 8,67 (д, J=8,0 Гц, 1H) 8,49 (ш.с., 3H) 8,16 (т, J=8,0 Гц, 1H) 8,03 (д, J=7,0 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,17 (с, 2H) 5,05-4,93 (м, 1H) 4,69 (кв., J=7,2 Гц, 2H) 4,23 (кв., J=5,3 Гц, 2H) 3,50 (кв., J=6,7 Гц, 2H) 1,52 (т, J=7,2 Гц, 3H) 1,21-1,15 (м, 9H).
142 (C)	 6-циклопропіл-4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	432,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84-8,92 (м, 1H) 8,54-8,63 (м, 1H) 8,03-8,10 (м, 1H) 7,85-7,94 (м, 1H) 7,48-7,54 (м, 1H) 5,31-5,38 (м, 1H) 5,18-5,23 (м, 2H) 3,85-3,86 (м, 2H) 2,30-2,34 (м, 3H) 2,21-2,27 (м, 1H) 1,83-1,95 (м, 4H) 0,93-1,04 (м, 5H) 0,73-0,79 (м, 6H).

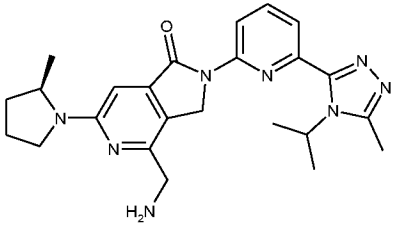
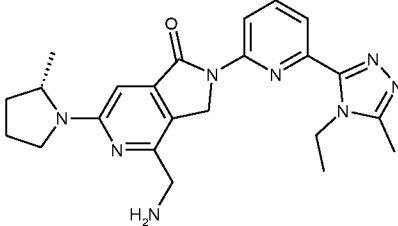
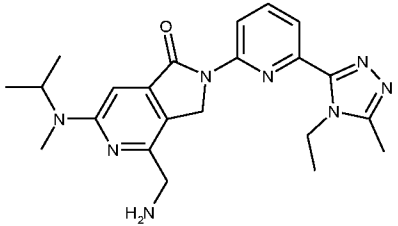
143 (R)	 4-(амінометил)-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,4	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,02 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,3-5,4 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,1-4,3 (м, 1H), 3,78 (ш.с., 2H), 3,5-3,6 (м, 2H), 2,0-2,1 (м, 2H), 1,7-1,9 (м, 5H), 1,6-1,6 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,71 (т, J=7,3 Гц, 6H).
144 (C)	 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,91 (с, 1H) 8,64 (д, J=7,95 Гц, 1H) 8,09 (т, J=7,95 Гц, 1H) 7,94 (д, J=7,09 Гц, 1H) 6,60 (с, 1H) 5,32-5,50 (м, 1H) 5,14 (с, 2H) 4,12-4,28 (м, 1H) 3,82 (ш.с., 2H) 3,51-3,61 (м, 1 H) 2,27-2,47 (м, 3H) 2,02-2,12 (м, 2H) 1,86-1,99 (м, 6H) 1,62-1,75 (м, 1H) 1,20 (д, J=6,11 Гц, 3H) 0,79 (т, J=7,34 Гц, 6H).
145 (AH)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	434,9	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,61 (с, 1H) 8,70 (д, J=8,3 Гц, 1H) 8,57 (ш.с., 3H) 8,18 (т, J=8,0 Гц, 1H) 7,98 (д, J=7,3 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,59-5,48 (м, 1H) 5,20 (с, 2H) 5,05-4,90 (м, 1H) 4,20 (ш.д., J=5,5 Гц, 2H) 3,57-3,44 (м, 2H) 1,64 (д, J=6,8 Гц, 6H) 1,22-1,15 (м, 9H).
146 (AH)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,08 (с, 1H) 8,70-8,64 (м, 1H) 8,46 (ш.с., 3H) 8,19-8,11 (м, 1H) 8,03 (дд, J=0,6, 7,6 Гц, 1H) 6,84 (с, 1H) 5,15 (с, 2H) 5,05-4,93 (м, 1H) 4,61 (т, J=7,3 Гц, 2H) 4,21 (кв., J=5,6 Гц, 2H) 3,50 (кв., J=6,6 Гц, 2H) 1,96-1,84 (м, 2H) 1,24-1,13 (м, 9H) 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H).

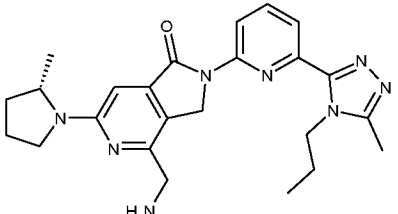
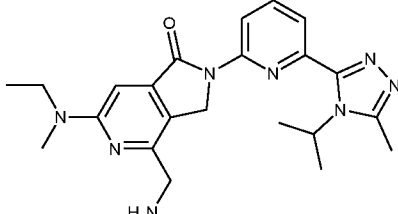
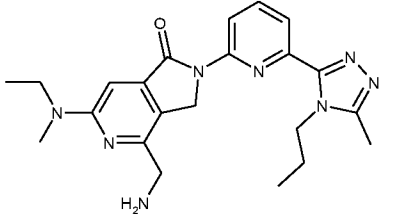
*Використання або 1 у структурі та ξ для стереохімії в назві визначає хіральні центри, що був розділений на енантіомери, але конкретний енантіомер не був визначений; суцільний або штриховий клин є зображенням в структурі, але фактичний енантіомер може бути представлений іншим енантіомером.

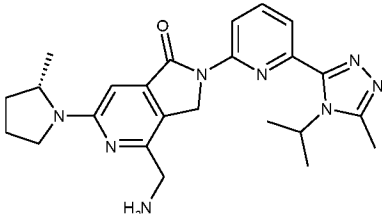
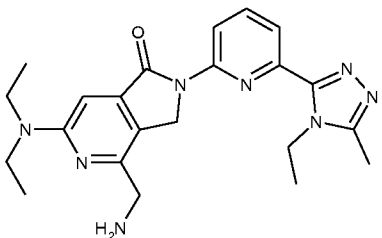
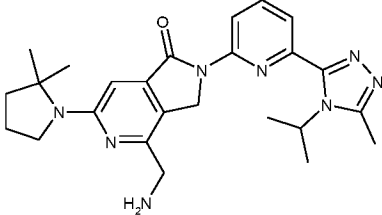
Таблиця 1В

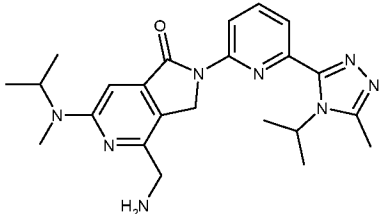
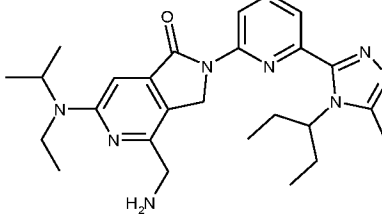
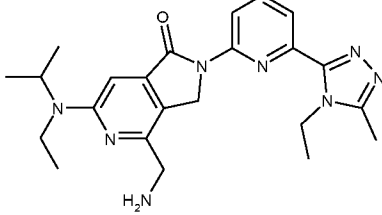
Пр. No.	Структура/назва за IUPAC	PX-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.ч.); ¹⁹ F ЯМР (м.ч.); обертання площі поляризації світла; стереохімічні примітки
150 (C)	 4-(амінометил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	449,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,10 (с, 1H), 8,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,38-5,30 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 5,06 (тд, J=6,7, 13,3 Гц, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,14-1,95 (м, 4H), 1,27 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,93 (т, J=7,4 Гц, 6H).
151 (C)	 4-(амінометил)-6-(2,2-диметилпіролідиніл-1-іл)-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,79 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,10 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,70-3,63 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 8H), 1,61 (с, 6H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 6H).
152 (C)	 4-(амінометил)-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,89 (с, 1H), 8,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,13-8,07 (м, 1H), 7,90 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,37-4,31 (м, 3H), 3,72 (ш.с., 1H), 3,50 (ш.с., 1H), 2,22-1,95 (м, 7H), 1,86 (ш. д., J=4,0 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,92 (дт, J=1,1, 7,3 Гц, 6H).

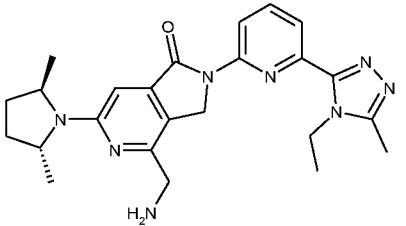
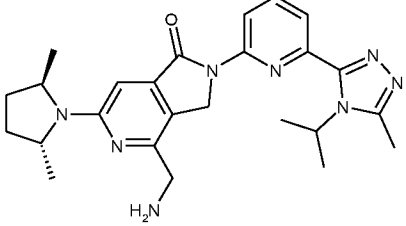
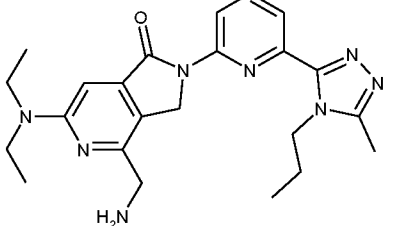
153 (C)	 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-{6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,96 (с, 1Н), 8,93 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,25-8,17 (м, 1Н), 8,01 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 5,59 (с, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 3,77 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,21 (с, 3Н), 2,24-2,03 (м, 4Н), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 0,99 (т, J=7,4 Гц, 6Н).
154 (Al)	 4-(амінометил)-6-(2,2-диметилпіролідиніл-1-іл)-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,75 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,15-8,06 (м, 1Н), 7,97 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 5,18 (с, 2Н), 4,65 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 4,34 (с, 2Н), 3,02 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 1,55 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 6Н).
155 (Al)	 4-(амінометил)-6-(2,2-диметилпіролідиніл-1-іл)-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,85 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,95 (с, 1Н), 5,18 (с, 2Н), 4,74-4,68 (м, 2Н), 4,36 (с, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 2,78 (с, 3Н), 2,08-1,95 (м, 6Н), 1,62 (с, 6Н), 1,10 (т, J=7,5 Гц, 3Н).

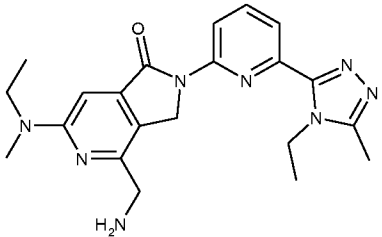
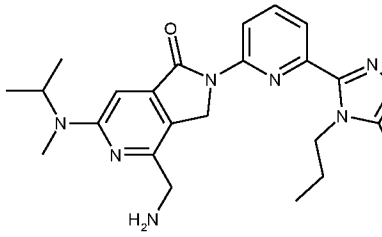
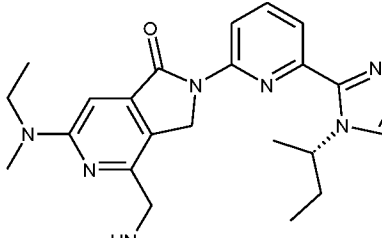
156 (AI)	 4-(амінометил)-2-{6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,23-8,14 (м, 1H), 7,89 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,72 (квін., J=7,0 Гц, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,35 (с, 3H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,26-2,05 (м, 3H), 1,91-1,83 (м, 1H), 1,78 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,31 (д, J=6,3 Гц, 3H).
157 (AI)	 4-(амінометил)-2-{6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл}-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	433,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,84-4,78 (м, 2H), 4,37 (с, 2H), 4,33 (ш. д., J=6,5 Гц, 1H), 3,71 (ш. дд, J=7,9, 10,4 Гц, 1H), 3,56-3,44 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,26-2,04 (м, 3H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,63 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,30 (д, J=6,3 Гц, 3H).
158 (AI)	 4-(амінометил)-2-{6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл}-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,75 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,97 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,65 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,55 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,27 (д, J=6,8 Гц, 6H).

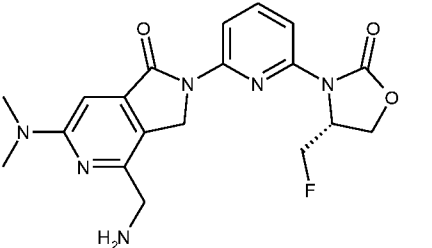
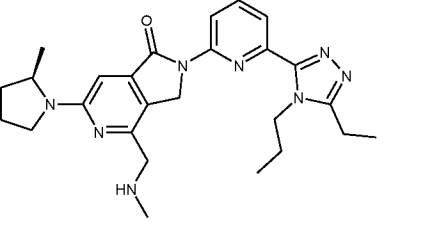
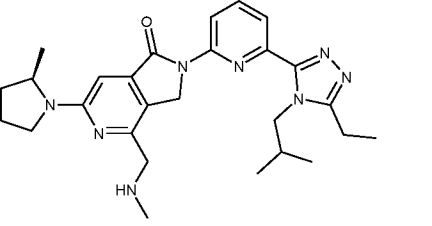
159 (Al)	 4-(амінометил)-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (т, J=8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,74-4,65 (м, 2H), 4,36 (с, 3H), 3,72 (ш. д., J=2,6 Гц, 1H), 3,51 (ш. д., J=9,9 Гц, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,29-1,94 (м, 5H), 1,86 (ш.с., 1H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,10 (т, J=7,4 Гц, 3H).
160 (Al)	 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,88 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,68 (квін., J=7,1 Гц, 1H), 5,16 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,77 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,20 (с, 3H), 2,92 (с, 3H), 1,76 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3H).
161 (Al)	 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,2	¹ H ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,90 (дд, J=0,7, 8,6 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 8,05 (дд, J=0,7, 7,6 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,81-4,74 (м, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,77 (д, J=7,1 Гц, 2H), 3,21 (с, 3H), 2,90-2,83 (м, 3H), 2,03 (с, 2H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,13 (т, J=7,4 Гц, 3H).

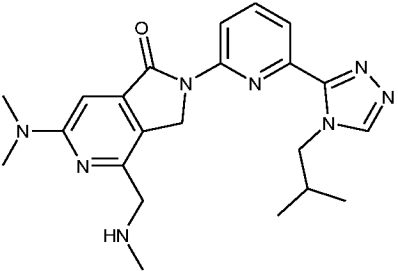
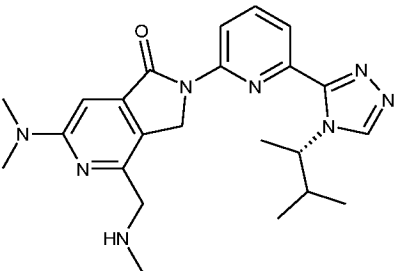
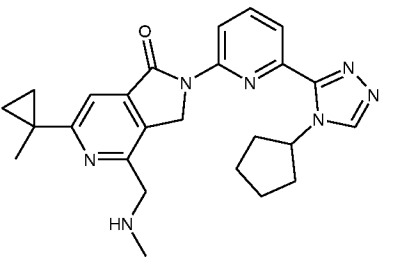
162 (AI)	 4-(амінометил)-2-{6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,65 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,96 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,73 (с, 1Н), 5,30 (тд, J=7,0, 14,1 Гц, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 4,20 (с, 3Н), 3,65-3,55 (м, 1Н), 3,44-3,35 (м, 1Н), 2,59 (с, 3Н), 2,13-1,92 (м, 3Н), 1,73 (ш.с., 1Н), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 6Н), 1,18 (д, J=6,3 Гц, 3Н).
163 (AI)	 4-(амінометил)-6-(діетиламіно)-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,3	¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,88 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,16 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 3,71 (кв., J=6,9 Гц, 4Н), 2,83 (с, 3Н), 1,64 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 6Н). ¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄+D₂O) δ 8,85 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,19-8,12 (м, 1Н), 8,07-8,00 (м, 1Н), 6,98 (с, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,83-4,75 (м, 2Н), 4,36 (с, 2Н), 3,71 (кв., J=7,0 Гц, 4Н), 2,80 (с, 3Н), 1,63 (т, J=7,2 Гц, 3Н), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 6Н).
164 (AI)	 4-(амінометил)-6-(2,2-диметилпіролідиніл-1-іл)-2-{6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	483,5	¹Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,88 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 8,16 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 6,96 (с, 1Н), 5,62 (ш. д., J=7,5 Гц, 1Н), 5,15 (с, 3Н), 4,33 (с, 2Н), 3,67 (с, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 2,05 (с, 4Н), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 6Н), 1,61 (с, 6Н).

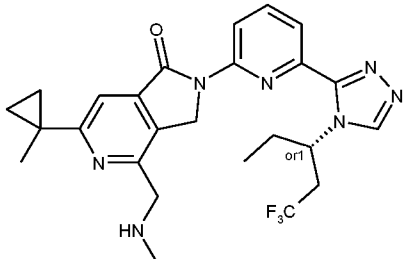
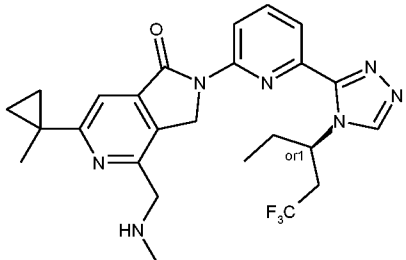
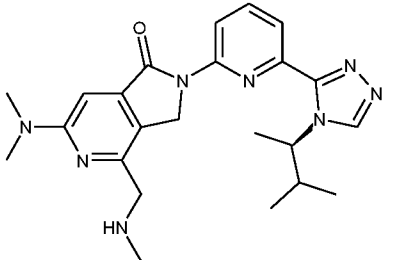
165 (AI)	 4-(амінометил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,4	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,91 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,22-8,13 (м, 1Н), 7,88 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,02 (с, 1Н), 5,73-5,62 (м, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 5,09-5,05 (м, 1Н), 4,34 (с, 2Н), 3,02 (с, 3Н), 2,93 (с, 3Н), 1,76 (д, J=7,0 Гц, 6Н), 1,27 (д, J=6,5 Гц, 6Н).
166 (C)	 4-(амінометил)-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-[4-(пентан-3-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	463,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 9,40 (с, 1Н), 8,86 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,15 (дд, J=7,7, 8,4 Гц, 1Н), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,49-5,38 (м, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 5,11-5,03 (м, 1Н), 4,33 (с, 2Н), 3,57 (кв., J=6,9 Гц, 2Н), 2,15-2,00 (м, 4Н), 1,29 (д, J=6,7 Гц, 9Н), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 6Н).
167 (AI)	 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[етил(пропан-2-іл)аміно]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,92 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,19 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,90 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,05 (ш.с., 1Н), 5,81-5,68 (м, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 5,03 (ш.с., 1Н), 4,36 (с, 2Н), 3,58 (ш.д., J=7,3 Гц, 2Н), 2,97 (с, 3Н), 1,79 (ш. д., J=7,0 Гц, 6Н), 1,36-1,26 (м, 8Н), 1,36-1,26 (м, 1Н).

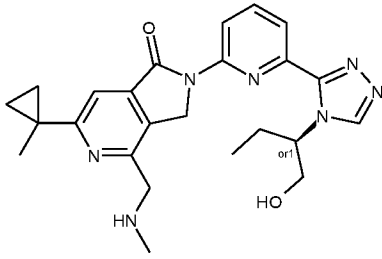
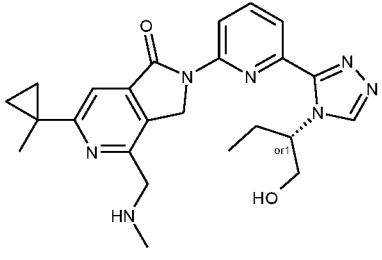
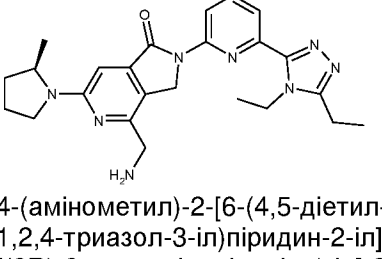
168 (AI)	 4-(амінометил)-6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	447,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71 (дд, J=4,9, 8,3 Гц, 1Н), 8,18 (дт, J=3,5, 8,0 Гц, 1Н), 7,98 (дд, J=1,6, 7,6 Гц, 1Н), 6,72 (с, 1Н), 5,12 (ш.с., 2Н), 4,63 (ш. д., J=6,4 Гц, 2Н), 4,52-4,15 (м, 4Н), 2,72 (ш. д., J=5,9 Гц, 3Н), 2,23 (ш.с., 2Н), 1,66 (ш. д., J=5,3 Гц, 2Н), 1,57-1,45 (м, 3Н), 1,12 (ш. д., J=5,9 Гц, 6Н).
169 (AI)	 4-(амінометил)-6-[(2R, 5R)-2,5-диметилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-[5-метил-4-(пропан-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	461,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,79 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,16 (дд, J=7,8, 8,5 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н), 5,53 (квін., J=7,0 Гц, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 4,83-4,77 (м, 2Н), 4,56-4,21 (м, 4Н), 2,86 (с, 3Н), 2,35 (ш.с., 2Н), 1,77 (ш. д., J=5,5 Гц, 2Н), 1,72 (д, J=7,0 Гц, 6Н), 1,23 (д, J=6,3 Гц, 6Н).
170 (AI)	 4-(амінометил)-6-(діетиламіно)-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,2	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,86 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,14 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 6,99 (с, 1Н), 5,17 (с, 2Н), 4,73-4,65 (м, 2Н), 4,35 (с, 2Н), 3,71 (кв., J=7,0 Гц, 4Н), 2,77 (с, 3Н), 2,00 (ш. д., J=7,8 Гц, 2Н), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 6Н), 1,10 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

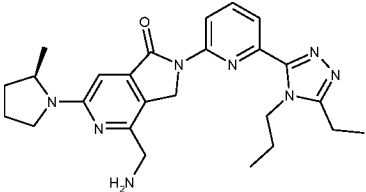
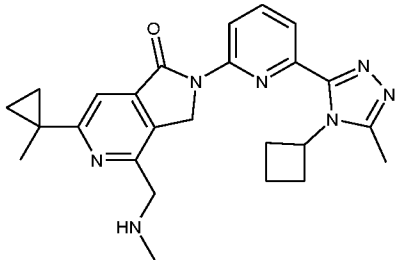
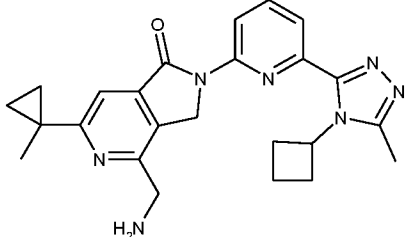
171 (Al)	 4-(амінометил)-6-[етил(метил)аміно]-2-[6-(4-етил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	407,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,88-8,82 (м, 1Н), 8,19-8,10 (м, 1Н), 8,07-8,00 (м, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 4,83-4,76 (м, 2Н), 4,37 (с, 2Н), 3,77 (кв., J=7,0 Гц, 2Н), 3,20 (с, 3Н), 2,81 (с, 3Н), 1,63 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 1,24 (т, J=7,0 Гц, 3Н).
172 (Al)	 4-(амінометил)-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,1	¹ Н ЯМР (400 МГц, Метанол-d ₄) δ 8,91 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,05 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 5,19 (с, 2Н), 5,06 (тд, J=6,7, 13,1 Гц, 1Н), 4,83-4,76 (м, 2Н), 4,38 (с, 2Н), 3,02 (с, 3Н), 2,88 (с, 3Н), 2,05 (ш. д., J=7,5 Гц, 2Н), 1,28 (д, J=6,8 Гц, 6Н), 1,13 (т, J=7,4 Гц, 3Н).
173 (C)	 2-(6-{4-[(2S)-бутан-2-іл]-4Н-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-6-[етил(метил)аміно]-4-[(метиламіно)метил]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,29 (ш.с., 2Н), 9,19 (с, 1Н), 8,66 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,95 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,33 (кв., J=7,0 Гц, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 4,37-4,24 (м, 2Н), 3,72 (кв., J=6,8 Гц, 2Н), 3,12 (с, 3Н), 2,78-2,69 (м, 3Н), 2,04-1,87 (м, 2Н), 1,60 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 1,12 (т, J=7,0 Гц, 3Н), 0,83 (т, J=7,4 Гц, 3Н).

174 (H)	 4-(амінометил)-6-(диметиламіно)-2-{6-[(4R)-4-(фторметил)-2-оксо-1,3-оксазолідин-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	401,1	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (ш.с., 2H), 8,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,01-7,94 (м, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 5,22-5,09 (м, 2H), 5,08-4,97 (м, 2H), 4,88-4,71 (м, 1H), 4,65 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,52 (дд, J=3,3, 8,7 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 2H), 3,16 (с, 6H). абсолютна стереохімія відома
175 (AD)	 2-[6-(5-етил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,43-9,24 (м, 2H), 8,70 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,16 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,59-4,46 (м, 2H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,29 (ш.т., J=5,1 Гц, 2H), 3,70-3,52 (м, 1H), 3,41 (ш. д., J=9,8 Гц, 1H), 3,01 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,77-2,69 (м, 3H), 2,14-1,96 (м, 3H), 1,88-1,71 (м, 3H), 1,41 (т, J=7,5 Гц, 3H), 1,20 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,96 (т, J=7,4 Гц, 3H).
176 (AD)	 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-[5-метил-4-(2-метилпропіл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	475,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,53-9,28 (м, 2H), 8,68 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,17 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,50 (ш. д., J=7,7 Гц, 2H), 4,35 (ш. д., J=6,0 Гц, 1H), 4,28 (ш.т., J=5,2 Гц, 2H), 3,64 (ш.т., J=8,4 Гц, 1H), 3,46-3,32 (м, 1H), 2,71 (т, J=5,3 Гц, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,15-1,93 (м, 4H), 1,74 (ш. д., J=7,3 Гц, 1H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,6 Гц, 6H).

177 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-{6-[4-(2-метилпропіл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл]піридин-2-іл}-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	421,1	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.ч. 9,05-9,08 (м, 1 H) 8,67 (с, 1 H) 8,53 (д, J=8,44 Гц, 1 H) 8,00 (т, J=7,98 Гц, 1 H) 7,91 (д, J=7,52 Гц, 1 H) 6,83 (с, 1 H) 5,01 (с, 2 H) 4,39 (ш.д., J=7,52 Гц, 2 H) 4,29 (ш.с., 2 H) 3,09 (с, 6 H) 2,69 (с, 3 H) 2,05 (с, 1 H) 0,79 (д, J=6,42 Гц, 6 H).
178 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(2S)-3-метилбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,1	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,31 (ш.с., 2H), 9,10 (с, 1H), 8,64 (дд, J=0,6, 8,4 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 1H), 7,95 (дд, J=0,6, 7,6 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,25-5,04 (м, 3H), 4,27 (ш.т., J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,71 (т, J=5,4 Гц, 3H), 2,18 (qd, J=6,7, 15,4 Гц, 1H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,7 Гц, 3H). абсолютна стереохімія відома
179 (AJ)	 2-[6-(4-циклопентил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	444,2	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,37 (ш.д., J=4,3 Гц, 2H), 9,19 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,67-5,54 (м, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,42 (ш.т., J=5,7 Гц, 2H), 2,71 (ш.т., J=5,2 Гц, 3H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,00-1,85 (м, 4H), 1,79 (ш.с., 2H), 1,60 (с, 3H), 1,46 (ш.д., J=2,2 Гц, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H).

180 (S)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	500,1	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,67-8,63 (м, 1H), 8,12 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,07 (ш.с., 1H), 5,24 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,90 (с, 2H), 3,18 (с, 1H), 3,05-2,90 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,10-1,95 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,29-1,22 (м, 2H), 0,90-0,78 (м, 5H). абсолютна стереохімія невідома*
181 (S)	 4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2-(6-{4-[(3ξ)-1,1,1-трифторпентан-3-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	500,1	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,12 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,13-6,00 (м, 1H), 5,30-5,14 (м, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,27-3,11 (м, 1H), 3,01 (ш. д., J=11,5 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,09-1,94 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,29-1,22 (м, 2H), 0,91-0,78 (м, 5H). абсолютна стереохімія невідома*
182 (B)	 6-(диметиламіно)-4-[(метиламіно)метил]-2-(6-{4-[(2R)-3-метилбутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-с]піридин-1-он	435,3	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (ш.с., 2H), 9,07 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,13 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,25-5,05 (м, 3H), 4,35-4,17 (м, 2H), 3,17 (с, 6H), 2,71 (т, J=5,4 Гц, 3H), 2,17 (qd, J=6,6, 15,3 Гц, 1H), 1,58 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,73 (д, J=6,6 Гц, 3H). абсолютна стереохімія відома

183 (S)	 2-(6-{4-[(2S)-1-гідроксибутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-он	448,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,11 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,51 – 5,35 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,06 (ш.с., 1H), 3,90 (с, 2H), 3,78 (ш. д., J=12,3 Гц, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,08 – 1,92 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,28 – 1,22 (м, 2H), 0,92 – 0,84 (м, 5H). абсолютна стереохімія невідома*
184 (S)	 2-(6-{4-[(2S)-1-гідроксибутан-2-іл]-4H-1,2,4-триазол-3-іл}піридин-2-іл)-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-он	448,2	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 – 8,80 (м, 1H), 8,63 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,11 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 5,49 – 5,42 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,07 (ш. д., J=6,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,84 – 3,70 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 – 1,92 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,28 – 1,22 (м, 2H), 0,92 – 0,84 (м, 5H). абсолютна стереохімія невідома*
185 (AD)	 4-(амінометил)-2-[6-(4,5-діетил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-он	447,3	¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,40 (ш.с., 3H), 8,16 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,17 (с, 2H), 4,59 (кв., J=7,0 Гц, 2H), 4,46 – 4,30 (м, 1H), 4,29 – 4,18 (м, 2H), 3,86 – 3,60 (м, 1H), 3,00 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 2,57 (ш. дд, J=1,8, 3,8 Гц, 1H), 2,16 – 1,96 (м, 3H), 1,77 – 1,70 (м, 1H), 1,47 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,40 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,3 Гц, 3H).

186 (AD)	 4-(амінометил)-2-[6-(5-етил-4-пропіл-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]підин-1-он	461,3	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,43 (ш.с., 3H), 8,15 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,54 – 4,48 (м, 2H), 4,40 – 4,33 (м, 1H), 4,24 – 4,16 (м, 2H), 3,66 (ш. д., J=8,5 Гц, 1H), 3,45 – 3,38 (м, 1H), 2,98 (кв., J=7,5 Гц, 2H), 2,13 – 1,96 (м, 3H), 1,88 – 1,79 (м, 2H), 1,77 – 1,72 (м, 1H), 1,40 (т, J=7,4 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H).
187 (AD)	 2-[6-(4-циклобутил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-4-[(метиламіно)метил]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	444,2	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,78 – 8,70 (м, 1H), 7,99 – 7,91 (м, 1H), 7,91 – 7,82 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 5,57 (квін., J=9,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,63 – 2,54 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,50 – 2,42 (м, 2H), 1,98 – 1,80 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,40 – 1,32 (м, 2H), 0,95 – 0,87 (м, 2H).
188 (AD)	 4-(амінометил)-2-[6-(4-циклобутил-5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-(1-метилциклопропіл)-2,3-дигідро-1Н-піроло[3,4-с]піридин-1-он	430,0	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,72 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,93 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,83 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,51 (т, J=8,9 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,09 (с, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,62 – 2,39 (м, 4H), 1,95 – 1,79 (м, 2H), 1,61 (с, 3H), 1,38 – 1,33 (м, 2H), 0,92 – 0,87 (м, 2H).

*Використання або 1 у структурі та ξ для стереохімії в назві визначає хіральні центри, що був розділений на енантіомери, але конкретний енантіомер не був визначений; суцільний або штриховий клин є зображенням в структурі, але фактичний енантіомер може бути представлений іншим енантіомером.

Біологічні аналізи та дані

Біохімічний ферментативний аналіз НРК1

Інгібування ферменту НРК1 вимірювали з використанням аналізу зміцнення мікрофлюїдної рухливості (MSA). Реакції проводили в 50 мкл об'ємах в 96-лункових планшетах, та містили 0,5 нМ людського повнодовжинного рекомбінантного НРК1, 3 фосфоакцепторного пептиду, 5FAM-AKRRRLSSLRA-COOH (CPC Scientific, Sunnyvale, CA), досліджувану сполуку (11-доза 3-кратні серійні розбавлення, 2 % ДМСО, кінцевий вміст) або тільки ДМСО, 0,002 % Tween-20, 1 мМ DTT та 2,5 мМ MgCl₂ в 50 мМ MOPS (3-(N-морфоліно)пропансульфонової кислоти), рН 7,8, буфер, та ініціювали шляхом додавання 75 мкМ АТФ, після 20-хвилинного попереднього інкубування. Реакції проводили протягом 60 хв. при 37 °С, зупиняли додаванням 50 мкл 0,015 М ЕДТО, рН 8 та ступінь реакцій (~15-20 % перетворення без інгібітора) визначали після електрофоретичного розділення флуоресцентно міченого пептидного субстрату та фосфорильованого продукту на рідері LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA).

Інгібування НРК1 також вимірювали з використанням флуоресценції на основі способу посиленої утворення хелатів флуоресценції (CHEF) (1), з використанням запатентованого

флуоресцентного пептидного субстрата, в якому залишок цистеїну алкілується похідною на основі сульфонамідо-оксину, отримуючи амінокислоту, яка називається C-Sox (CSx). Аналіз проводили аналогічно до того, як описується для способу MSA, наведеного вище, але з використанням 3 мкМ Ac-[CSx]HSLPRFNR-аміду пептидного субстрату (також відомого як AQT0178, при придбанні в AssayQuant Technologies Inc., Hopkinton, MA) та 45 мкМ АТФ. Початкові швидкості реакцій визначали за наступною пептидною флуоресценцією ($\lambda_{ex}=360$ нм, $\lambda_{em}=500$ нм) при 30 °C протягом 15 хв. з використанням планшетного рідера Tecan M1000 (Tecan Group Ltd., Männedorf, Zürich, Switzerland). Значення константи інгібування (K_i) розраховували шляхом апроксимації % перетворення на основі (спосіб MSA) або початкової швидкості на основі флуоресценції (спосіб CHEF) до рівняння Моррісона (2) для жорсткого зв'язування конкурентного інгібування з використанням способу нелінійної регресії та експериментально вимірювали АТФ K_m (29 мкМ за допомогою MSA та 19 мкМ за допомогою CHEF, відповідно). Кінетичні та кристалографічні дослідження показали, що інгібітори є АТФ-конкурентними. НРК1-протеїн отримували власноруч та попередньо реактивували шляхом автофосфорилування ферменту MgАТФ, як описується в розділі "Продуктування рекомбінантного автофосфорильованого повнодовжинного НРК1".

Аналіз на основі клітин

Фосфо-SLP-76 (Ser376) однорідний розділений за часом

Флуоресцентний (HTRF) аналіз

Клітини Jurkat висівали в кількості 90 000 клітинах/лунку в 90 мкл середовища для росту RPMI1640, яке містить 10 % FBS, та інкубували при 37 °C з 5 % CO₂ протягом ночі. Наступного дня сполуки послідовно розбавляли від верхньої дози 10мМ для 11-точкової кривої 3-кратного розбавлення в ДМСО. Сполуки проміжно розбавляли 1:100 в середовищах для росту перед розбавленням 1:10 на клітинах для кінцевої концентрації від 10мкМ до 0,1нМ в 0,1 % ДМСО. Після 30 хвилин попередньої обробки сполуками клітини стимулювали з використанням 200мкг/мл комплексу F(ab)2 анти-CD3 (клон UCHL1) протягом 15 хв. при 37 °C з 5 % CO₂. Стимулювання зупиняли крижаним PBS, та клітини збирали центрифугуванням перед лізисом у буфері для лізису Cisbio (Cisbio, Bedford, MA). Лізати переносили на білі планшети невеликого об'єму, які містять анти-фосфо-SLP-76-криптант плюс анти-фосфо-SLP-76-d2 HTRF антитіла та інкубували протягом ночі при кімнатній температурі, захищений від світла відповідно до протоколу виробника (Cisbio, Bedford, MA). HTRF вимірювали на Perkin Elmer Envision, та значення IC₅₀ розраховували шляхом апроксимації кривої концентрація-відповідь із використанням чотирипараметричного нелінійного регресійного аналізу.

Дані біологічної активності для вибраних сполук в аналізах зсуву рухливості НРК1 та аналізах однорідної флуоресценції розділеної за часом (HTRF) фосфо-SLP-76 (Ser376) є наведеними в таблиці 2 як IC₅₀ (мкМ).

Таблиця 2

Приклад №	НРК1 Ферментативний аналіз K_i (мкМ)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкМ)	Кількість проходжень ("n")
1	0,00015	6	0,112	11
2	0,00028	3	0,086	5
3	0,00077	1	-	-
4	0,00039	3	0,106	4
5	0,00039	1	0,186	2
6	0,00013	1	0,039	3
7	0,00146	1	0,73	2
8	0,00025	1	0,089	3
9	0,00027	2	0,088	3
10	0,00026	2	0,0976	2
11	0,00009	3	0,159	3
12	0,0002	2	0,155	3
13	<0,00008	5	0,085	4
14	0,00017	2	0,102	3
15	<0,00007	2	0,134	3
16	0,00056	2	0,358	2
17	<0,00005	7	0,07	5
18	<0,00005	3	0,101	3

Таблиця 2

Приклад №	HPK1 Ферментативний аналіз_Ki (мкМ)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкМ)	Кількість проходжень ("n")
19	0,0069	2	>10	1
20	0,0028	2	0,158	4
21	0,00062	2	0,245	3
22	0,0004	1	0,105	2
23	0,14	1	-	-
24	0,00072	2	0,488	1
25	0,001	1	-	-
26	0,0009	2	0,439	4
27	0,00019	1	-	-
28	0,00041	4	0,119	5
29	0,0032	2	0,396	3
30	0,0021	3	0,573	1
31	0,00066	1	-	-
32	0,00034	2	0,21	3
33	0,00028	2	0,134	2
34	0,00132	1	0,379	2
35	0,00012	1	0,183	3
36	0,0051	1	1,11	2
37	0,0015	1	0,487	2
38	0,00038	2	0,147	5
39	0,0018	2	0,672	1
40	0,00081	3	0,137	2
41	0,0046	1	0,315	1
42	0,00033	2	0,192	1
43	0,00192	3	0,561	1
44	0,0004	1	0,244	1
45	0,00017	1	0,173	5
46	0,00014	1	0,094	4
47	0,0071	1	1,52	2
48	0,00014	1	0,094	4
49	0,00146	1	0,73	2
50	0,00014	1	0,094	4
51	0,0071	1	1,52	2
52	0,0899	1	-	-
53	0,00061	3	0,489	1

Дані біологічної активності в аналізах зсуву рухливості HPK1 та аналізах однорідної флуоресценції розділеної за часом (HTRF) фосфо-SLP-76 (Ser376) є наведеними в таблиці 3 для прикладів 55-68.

5

Таблиця 3

Приклад №	HPK1 Ферментативний аналіз_Ki (мкМ)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкМ)	Кількість проходжень ("n")
55	<0,00006	2	0,034	3
56	0,00034	1	0,139	3
57	0,00021	2	0,074	4
58	0,00016	1	0,103	1
59	0,00019	1	0,059	2
60	0,00017	2	0,070	2
61	0,00018	2	0,088	4
62	0,00009	1	0,042	2

Таблиця 3

Приклад №	HPK1 Ферментативний аналіз_Ki (мкм)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкм)	Кількість проходжень ("n")
63	<0,00009	2	0,087	4
64	<0,00017	10	0,091	11
65	0,00035	1	0,114	2
66	0,00052	1	0,108	2
67	0,00129	1	ND	NA
68	<0,00007	3	0,05	2

В таблицях 3-5, ND означає "не визначали", з NA (не застосовується) в колонці щодо кількості проходжень.

5 Дані біологічної активності в аналізах зсуву рухливості HPK1 та аналізах однорідної флуоресценції розділеної за часом (HTRF) фосфо-SLP-76 (Ser376) є наведеними в таблиці 4 для прикладів в Таблиці 1A.

Таблиця 4

Приклад №	HPK1 Ферментативний аналіз_Ki (мкм)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкм)	Кількість проходжень ("n")
69	0,00053	1	0,248	3
70	0,00016	1	0,062	2
71	0,00018	2	0,040	4
72	0,00448	1	1,02	2
73	0,00022	1	0,061	3
74	0,00006	1	0,077	2
75	0,00052	1	0,118	2
76	0,00064	1	0,583	1
77	0,00068	1	ND	NA
78	0,00073	1	0,307	1
79	<0,00005	1	0,048	2
80	0,00016	1	0,184	2
81	0,00058	1	0,406	1
82	0,00012	1	0,095	2
83	0,0352	1	6,64	1
84	0,00014	1	0,138	2
85	0,00111	1	0,345	2
86	0,00304	1	0,652	2
87	0,00144	1	0,299	2
88	0,00252	1	2,682	2
89	<0,00008	3	0,054	3
90	0,00146	1	0,694	1
91	0,00033	1	0,257	2
92	0,00043	1	0,226	2
93	0,00042	1	0,713	1
94	0,00034	1	0,280	1
95	0,00051	1	0,168	1
96	0,00040	1	0,142	1
97	0,00034	1	0,186	2
98	0,00096	1	0,514	1
99	0,00083	1	ND	NA
100	<0,00005	1	0,034	3
101	0,00094	1	0,217	1
102	0,00029	1	0,074	2
103	0,00115	1	0,199	1

Таблиця 4

Приклад №	НРК1 Ферментативний аналіз_Ki (мкм)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкм)	Кількість проходжень ("n")
104	0,00013	2	0,051	1
105	0,00021	1	0,064	3
106	0,00026	2	0,083	2
107	0,00004	1	0,022	2
108	0,00370	1	0,583	1
109	0,00006	1	0,012	1
110	0,00032	1	0,086	2
111	0,00101	1	0,147	1
112	0,00149	1	0,431	1
113	0,00022	2	0,083	1
114	0,00012	2	0,037	2
115	<0,00009	3	0,021	2
116	0,00104	2	0,381	1
117	0,00046	1	0,089	2
118	0,00089	1	0,149	1
119	0,00052	1	0,104	2
120	<0,00009	2	0,056	1
121	0,00009	1	0,062	3
122	0,00041	1	0,070	1
123	0,00103	1	0,273	1
124	0,00150	1	0,375	1
125	0,00010	2	0,050	2
126	0,00080	1	0,114	2
127	0,00152	2	0,435	1
128	0,00063	1	0,874	1
129	0,00031	1	0,093	1
130	0,00078	1	0,201	1
131	0,00011	1	0,057	2
132	0,00020	1	0,067	1
133	0,00028	2	0,232	1
134	0,00047	1	0,053	2
135	0,00080	1	>10	1
136	0,00073	2	0,106	1
137	0,00028	1	0,076	2
138	0,00009	1	>10	1
139	0,00046	1	0,266	1
140	0,00207	1	0,464	1
141	0,00074	1	0,122	2
142	0,00052	1	0,239	1
143	0,00009	1	0,028	3
144	<0,00005	1	0,015	3
145	0,00047	1	0,061	2
146	0,00091	1	0,106	2

Дані біологічної активності в аналізах зсуву рухливості НРК1 та аналізах однорідної флуоресценції розділеної за часом (HTRF) фосфо-SLP-76 (Ser376) є наведеними в таблиці 5 для прикладів в Таблиці 1В.

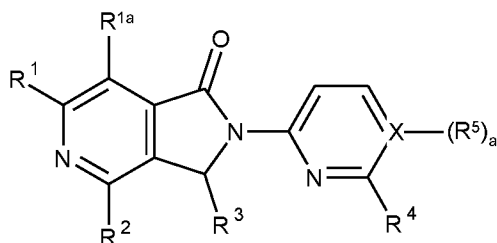
Таблиця 5

Приклад №	НРК1 Ферментативний аналіз_Ki (мкм)	Кількість проходжень ("n")	SLP76 Аналіз_IC ₅₀ (мкм)	Кількість проходжень ("n")
150	0,00006	1	0,033	1
151	0,0001	1	0,014	1
152	0,00012	1	0,046	1
153	0,00014	1	0,065	1
154	0,00015	1	0,151	1
155	0,00016	1	0,055	1
156	0,00019	1	0,104	1
157	0,00023	1	0,085	1
158	0,00038	1	0,083	1
159	0,00045	1	0,112	1
160	0,00048	1	0,272	1
161	0,00068	1	0,217	1
162	0,00076	1	0,136	1
163	0,00088	1	0,196	1
164	0,0001	1	0,065	2
165	0,00028	1	0,114	2
166	0,0005	1	0,104	1
167	0,0007	1	0,391	1
168	0,00076	1	0,3	1
169	0,00095	1	0,179	1
170	0,00036	1	0,264	1
171	0,00034	1	0,18	1
172	0,00055	1	0,085	2
173	0,00006	1	0,043	1
174	0,00037	1	0,207	1
175	0,00094	1	0,185	1
176	0,00022	2	0,64	1
177	0,00026	1	0,152	1
178	0,00017	2	ND	NA
179	0,00047	2	ND	NA
180	0,02509	1	ND	NA
181	0,00013	1	ND	NA
182	0,00037	1	ND	NA
183	0,00035	1	ND	NA
184	0,00115	1	ND	NA
185	0,00079	1	0,136	2
186	0,00191	2	ND	NA
187	0,026	1	ND	NA
188	0,041	1	ND	NA

Всі публікації та заявки на патенти, цитовані в описі, є включеними в даний документ у вигляді посилання в повному обсязі. Для звичайних фахівців в даній галузі техніки буде очевидно, що певні зміни та модифікації можуть бути внесені в них, не відступаючи від духу або обсягу формули винаходу, яка додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷) та (C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначені (C₁-C₆)алкіл, галоген(C₁-C₆)алкіл та (C₃-C₆)циклоалкіл є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси,

R⁶ та R⁷, кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁶ та R⁷, взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначені (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу та (C₁-C₆)алкокси;

R^{1a} вибирають з групи, яка складається з водню та галогену,

R² являє собою:

i) -(CH₂)_mN(R⁸)(R⁹), в якій m являє собою ціле число, вибране з 0, 1, 2 або 3, та R⁸ і R⁹, кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, ціано та гідрокси, або R⁸ та R⁹, взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначені (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси,

ii) (C₁-C₆)алкіл, при цьому зазначений (C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C₁-C₆)алкокси, -N(R⁶)(R⁷), ціано та гідрокси, при цьому R⁶ та R⁷, кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C₁-C₆)алкілу, або

iii) (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл, при цьому зазначений гетероциклоалкіл є необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси, при цьому зазначені (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси,

R³ вибирають з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси та галоген(C₁-C₆)алкокси;

X являє собою вуглець або азот;

R⁴ являє собою (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл або (від 5- до 10-членний)гетероарил, при цьому зазначені (від 4- до 6-членний)гетероциклоалкіл та (від 5- до 10-членний)гетероарил є необов'язково заміщеними від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано оксо, гідрокси, -N(R¹⁰)(R¹¹), (C₁-C₆)алкілу, галоген(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галоген(C₁-C₆)алкокси та -(CH₂)_n(C₃-C₆)циклоалкілу, при цьому зазначені (C₁-C₆)алкіл та галоген(C₁-C₆)алкіл є необов'язково заміщені від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, гідрокси, ціано та (C₁-C₆)алкокси, та при цьому n являє собою

- ціле число, вибране з 0, 1 або 2; та де R^{10} та R^{11} , кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси; R^5 вибрані з групи, яка складається з водню, галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси, та
- а являє собою ціле число, вибране з 0 або 1, за умови, що, коли X являє собою азот, а являє собою 0.
2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 і R^7 , кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 галогенами.
3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^1 являє собою $-N(R^6)(R^7)$, та R^6 та R^7 , взяті разом з азотом, до якого вони є приєднаними, утворюють (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, який є необов'язково заміщеним від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.
4. Сполука за п. 3 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^1 являє собою (від 4- до 8-членний)гетероциклоалкіл, вибраний з групи, яка складається з азетидинілу, піролідинілу та азабіцикло[2.2.1]гептилу, при цьому азетидиніл, піролідиніл та азабіцикло[2.2.1]гептил є необов'язково заміщеними від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.
5. Сполука за п. 4 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^1 являє собою піролідиніл, необов'язково заміщений від одного до трьох замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси та галоген (C_1-C_6) алкокси.
6. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, m являє собою 1 та один з R^8 і R^9 являє собою водень, та інший являє собою метил.
7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^2 являє собою $-(CH_2)_mN(R^8)(R^9)$, m являє собою 1 та R^8 і R^9 обидва являють собою водень.
8. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^3 являє собою водень.
9. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^4 являє собою (від 5- до 6-членний)гетероарил, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену, ціано, гідрокси, $N(R^{10})(R^{11})$, (C_1-C_6) алкілу, галоген (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, галоген (C_1-C_6) алкокси та $-(CH_2)_n(C_3-C_6)$ циклоалкілу, при цьому n являє собою ціле число, вибране з 0, 1 або 2, та при цьому R^{10} та R^{11} , кожен незалежно, є вибраними з групи, яка складається з водню та (C_1-C_6) алкілу, при цьому зазначений (C_1-C_6) алкіл є необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, вибраними з групи, яка складається з галогену та гідрокси.
10. Сполука за п. 9 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому (від 5- до 6-членний)гетероарил являє собою 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл або піразоліл.
11. Сполука за будь-яким одним з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій X являє собою вуглець, а являє собою 1 та R^5 являє собою водень або галоген.
12. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому R^{1a} являє собою H, R^3 являє собою H, а дорівнює 1, X являє собою вуглець, R^5 являє собою водень.
13. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, при цьому сполуку вибирають з групи, яка складається з:
- 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону;
- 4-[(метиламіно)метил]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2-[6-(4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону;
- 4-[(метиламіно)метил]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2R)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону;
- 4-[(метиламіно)метил]-6-[метил(пропан-2-іл)аміно]-2-[6-(5-метил-4-пропіл-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону та
- 4-(амінометил)-2-[6-(4-етил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-2-іл]-6-[(2S)-2-метилпіролідиніл-1-іл]-2,3-дигідро-1H-піроло[3,4-c]піридин-1-ону.

14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.
15. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу.
- 5 16. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі у лікуванні ненормального клітинного росту у ссавців.
17. Застосування за п. 16, де ненормальний клітинний ріст являє собою рак.
18. Комбінація сполуки за будь-яким одним з пп. 1-13 або її фармацевтично прийнятної солі та додаткового протиракового терапевтичного агента та паліативного агента.
- 10