

(12) PŘEKLAD EVROPSKÉHO PATENTOVÉHO SPISU

(10)
CZ/EP 3 710 439 T3

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (96) Datum podání evropské přihlášky: **14.11.2018**
- (96) Číslo evropské přihlášky: **EP 18879484.6**
- (97) Datum zveřejnění evropské přihlášky: **23.05.2019**
- (97) Číslo evropského patentu: **EP 3710439**
- (97) Datum oznámení o udělení evropského patentu: **15.02.2023**
- (30) Právo přednosti:
15.11.2017 US 201762586775 P
- (86) PCT číslo: **PCT/US2018/061060**
- (87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2019/099524**
- (47) Datum zveřejnění překladu evropského patentového spisu: **24.05.2023**
(Věstník č. 21/2023)

(51) Int. Cl.:

C 07 D 401/06 (1974.07)
C 07 D 401/14 (1974.07)

(73) Majitel patentu:
Mirati Therapeutics, Inc., San Diego, CA 92121, US
Array Biopharma Inc., Boulder, CO 80301, US

(72) Původce:
BLAKE, James, F., Boulder, CO 80301, US
BURGESS, Laurence, E., Boulder, CO 80301, US
CHICARELLI, Mark, Joseph, Boulder, CO 80301, US
CHRISTENSEN, James, Gail, San Diego, CA 92121, US
COOK, Adam, Boulder, CO 80301, US
FELL, Jay, Bradford, Boulder, CO 80301, US
FISCHER, John, P., Boulder, CO 80301, US
MARX, Matthew, Arnold, San Diego, CA 92121, US
MEJIA, Macedonio, J., Boulder, CO 80301, US
SAVECHENKOV, Pavel, Boulder, CO 80301, US
VIGERS, Guy, P.A., Boulder, CO 80301, US
SMITH, Christopher, Ronald, San Diego, CA 92130, US
RODRIGUEZ, Martha, E., Boulder, CO 80301, US
TANG, Tony Pisal, Boulder, CO 80301, US

(74) Zástupce:
PatentEnter s.r.o., Koliště 1965/13a, 602 00 Brno, Černá Pole

(54) Název vynálezu:

Inhibitory kras G12C

INHIBITORY KRAS G12C

Oblast vynálezu

Tento vynález se týká sloučenin, které inhibují KRas G12C. Tento vynález se týká zejména sloučenin, které ireverzibilně inhibují aktivitu KRas G12C, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich použití.

Dosavadní stav techniky

Homolog virového onkogenu Kirsten Rat Sarcoma 2 („KRas“) je malá GTPáza a člen rodiny onkogenů Ras. KRas slouží jako molekulární přepínač cyklicky přepínající mezi neaktivním (vázaným GDP) a aktivním (vázaným GTP) stavem pro přenos předřazených buněčných signálů přijatých od více tyrozinkináz k následným efektorům regulujících širokou škálu procesů, včetně buněčné proliferace (např. viz Alamgeer et al., (2013) *Current Opin Pharmacol.* 13:394-401).

Úloha aktivované KRas v malignitě byla pozorována již před více než třiceti lety (např. viz Santos et al., (1984) *Science* 223:661-664). Aberantní exprese KRas představují až 20 % všech nádorů a onkogenních mutací KRas, které stabilizují vazbu GTP a vedou ke konstitutivní aktivaci KRas a následné signalizaci, které byly zaznamenány u 25–30 % plicních adenokarcinomů. (např. viz Samatar and Poulidakos (2014) *Nat Rev Drug Disc* 13(12): 928-942 doi: 10.1038/nrd428). Jednotlivé nukleotidové záměny, které vedou k missense mutacím v kodonech 12 a 13 primární aminokyselinové sekvence KRas, tvoří přibližně 40 % těchto řídicích mutací KRas u adenokarcinomu plic, přičemž nejčastější aktivační mutací je transverze G12C (např. viz Dogan et al., (2012) *Clin Cancer Res.* 18(22):6169-6177, publikováno online 26. září 2012. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3265).

Dobře známá role KRas v malignitách a objev těchto častých mutací v KRas u různých typů nádorů učinily z KRas velmi atraktivní cíl farmaceutického průmyslu pro léčbu rakoviny. Navzdory třiceti letům rozsáhlých snah o vývoj inhibitorů KRas pro léčbu nádorových onemocnění žádný inhibitor KRas neprokázal dostatečnou bezpečnost a/nebo účinnost, aby byl schválen regulačními orgány (např. viz McCormick (2015) *Clin Cancer Res.* 21 (8):1797-1801).

Navzdory mnoha neúspěšným snahám o cílení na KRas jsou sloučeniny, které inhibují aktivitu KRas, stále velmi žádoucí a zkoumané, včetně těch, které narušují efekторы, jako jsou výměnné faktory guaninového nukleotidu (např. viz Sun et al., (2012) *Agnew Chem Int Ed Engl.* 51(25):6140-6143 doi: 10.1002/anie.201201358), stejně jako cíl KRas G12C (např. viz Ostrem et al., (2013) *Nature* 503:548-551). Je zřejmé, že zájem o vývoj inhibitorů KRas, zejména inhibitorů aktivujících KRas mutantů, včetně KRas G12C, přetrvává.

US 2003/191143 se týká fúzovaných heterocyklických sloučenin, které jsou užitečné při léčbě poruch spojených s aktivací leukocytů.

WO 2015/054572 a WO 2018/140600 se týkají sloučenin, které mají aktivitu jako inhibitory mutace G12C proteinu KRAS. Týkají se také metod spojených s přípravou a použitím takových sloučenin, farmaceutických kompozic obsahujících takové sloučeniny a metod modulací aktivity mutace G12C proteinu KRAS pro léčbu onemocnění, jako je rakovina.

US 2016/166571 se týká kombinované terapie pro léčbu rakoviny spojené s mutacemi v genu KRAS. Týká se také kompozic obsahujících terapeutické látky pro léčbu rakoviny spojené s mutacemi v genu KRAS.

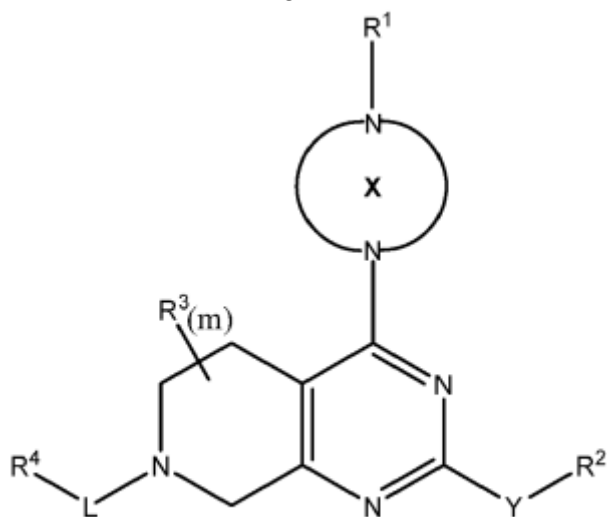
WO 2017/201161 se týká sloučenin, které inhibují KRas G12C, zejména sloučenin, které ireverzibilně inhibují aktivitu KRas G12C, farmaceutických kompozic obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich použití.

Proto je třeba vyvinout nové inhibitory KRas G12C, které by vykazovaly dostatečnou účinnost, stabilitu a/nebo bezpečnost pro léčbu rakoviny zprostředkované KRas G12C. Sloučeniny a kompozice předkládaného vynálezu výhodně překonávají jeden nebo více předchozích nedostatků tím, že poskytují selektivní inhibitory KRas G12C.

Shrnutí vynálezu

V jednom aspektu vynálezu jsou k dispozici sloučeniny, které inhibují aktivitu KRas G12C.

V některých provedeních jsou tyto sloučeniny reprezentovány vzorcem (II):

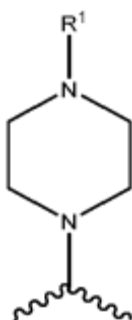


Vzorec (II)

nebo jejich farmaceuticky přijatelnou solí:

kde:

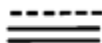
R^1 -X je



kde je piperazinylový kruh volitelně substituován R^8 ;

Y je vazba, O, S nebo NR^5 ;

R^1 je $-C(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde



je dvojná vazba, p rovná se dvě, každé R^B je vodík a R^A je halogen;

R^2 je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, $-Z-NR^5R^{10}$, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroarylalkyl, kde každá ze skupin Z, heterocyklylu, heterocyklylalkylu, arylu, heteroarylů a heteroarylalkylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^9 ;

každé Z je C1-C4 alkylen;

každé R^3 je nezávisle C1-C3 alkyl, oxo, haloalkyl, hydroxyl nebo halogen;

L je vazba, $-C(O)-$ nebo C1-C3 alkylen;

R^4 je vodík, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, aralkyl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, aralkylu a heteroarylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^6 , R^7 nebo R^8 ;

Každé R^5 je nezávisle vodík nebo C1-C3 alkyl;

R^6 je cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu nebo heteroarylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^7 ;

každé R^7 je nezávisle halogen, hydroxyl, C1-C6 alkyl, cykloalkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, kyano, heteroalkyl, hydroxyalkyl nebo Q-haloalkyl, kde Q je O nebo S;

R^8 je oxo, C1-C3 alkyl, C2-C4 alkynyl, heteroalkyl, kyano, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, kde C1-C3 alkyl může být volitelně substituován skupinou kyano, halogenem, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ nebo heteroaryl;

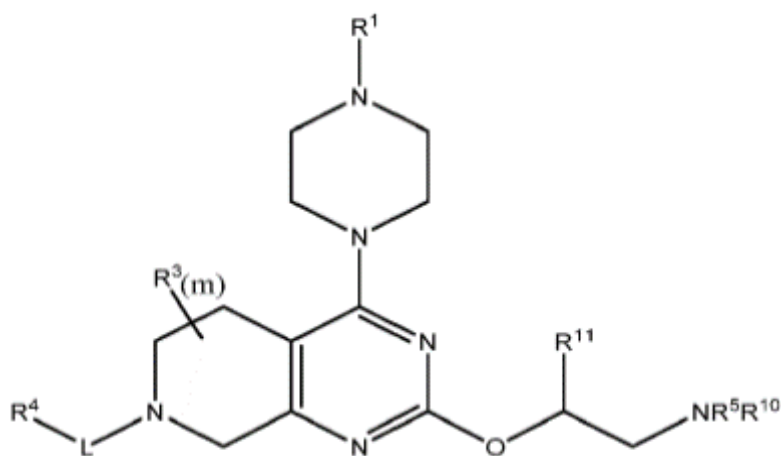
každé R^9 je nezávisle vodík, oxo, acyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, kyano, halogen, C1-C6 alkyl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, alkoxy, dialkylaminyl, dialkylamidoalkyl nebo dialkylaminylalkyl, kde C1-C6 alkyl může být volitelně substituován cykloalkylem;

každé R^{10} je nezávisle vodík, acyl, C1-C3 alkyl, heteroalkyl nebo hydroxyalkyl;

R^{11} je haloalkyl; a

m je nula nebo celé číslo 1 až 2.

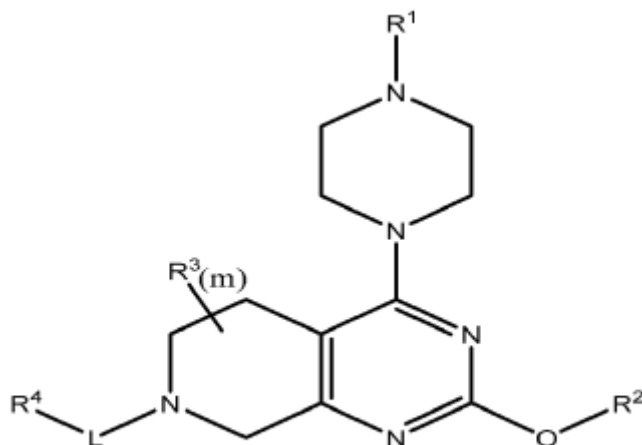
Zahrnuty jsou také sloučeniny vzorce II, které mají vzorec II-A:



Vzorec II-A

kde R¹, R³, R⁴, R⁵, R¹⁰, L a m jsou definovány jako pro vzorec II, R¹¹ je vodík, C1-C3 alkyl nebo hydroxyalkyl a piperazinylový kruh je volitelně substituován R⁸, kde R⁸ je definován jako pro vzorec II.

Zahrnuty jsou také sloučeniny vzorce II, které mají vzorec II-B:



Vzorec II-B

kde R¹, R³, R⁴, R⁸, L a m jsou definovány jako pro vzorec II, R² je heterocyklylalkyl volitelně substituovaný jedním nebo více R⁹ a piperazinylový kruh je volitelně substituován R⁸, přičemž R⁸ je definován jako pro vzorec II.

V dalším aspektu vynálezu jsou k dispozici farmaceutické kompozice zahrnující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

V ještě dalším aspektu vynálezu metody inhibice aktivity KRas G12C v buňce zahrnují kontakt buňky se sloučeninou podle vynálezu. Kontakt v tomto aspektu je kontaktování in vitro.

Dále je zde poskytnuta sloučenina pro použití v metodě léčby rakoviny související s KRas G12C, přičemž tato metoda zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi s rakovinou, a to samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou nebo ředicí látkou, kde je rakovina vybrána ze skupin zahrnujících skupinu SRDEČNÍ: sarkom zahrnující angiosarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom a liposarkom, myxom, rhabdomyom, fibrom, lipom a teratom; PLICNÍ: bronchogenní karcinom zahrnující skvamózní buňky, nediferencovaný malobuněčný karcinom, nediferencovaný velkobuněčný karcinom a adenokarcinom, alveolární bronchiolární karcinom, bronchiální adenom, sarkom, lymfom, chondromatózní hamartom, mezoteliom; GASTROINTESTINÁLNÍ: karcinom jícnu zahrnující spinocelulární karcinom, adenokarcinom, leiomyosarkom a lymfom, karcinom, lymfom a leiomyosarkom žaludku, karcinom slinivky zahrnující duktální adenokarcinom, inzulinom, glukagonom, gastrinom, karcinoidní nádory a vipom, karcinom tenkého střeva zahrnující adenokarcinom, lymfom, karcinoidní nádory, Kaposiho sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, neurofibrom a fibrom, karcinom tlustého střeva zahrnující adenokarcinom, tubulární adenom, vilózní adenom, hamartom a leiomyom; UROGENITÁLNÍ TRAKT: karcinom ledvin zahrnující adenokarcinom, Wilmův nádor / nefroblastom, lymfom a leukémii, karcinom močového měchýře a močové trubice zahrnující spinocelulární karcinom, karcinom přechodných buněk a adenokarcinom, karcinom prostaty zahrnující adenokarcinom a sarkom, karcinom varlat zahrnující seminom, teratom, embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, sarkom, intersticiální karcinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoidní nádory a lipom; JATERNÍ: hepatom / hepatocelulární karcinom, cholangiokarcinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocelulární adenom, hemangiom; ŽLUČOVÝ TRAKT: karcinom žlučníku, ampulární karcinom, cholangiokarcinom; KOSTNÍ: osteogenní sarkom / osteosarkom,

fibrosarkom, maligní fibrózní histiocyty, chondrosarkom, Ewingův sarkom, maligní lymfom, retikulární sarkom, mnohočetný myelom, maligní obrovskobuněčný nádor, chordom, osteochrom / osteokartilaginózní exostóza, benigní chondrom, chondroblastom, chondromyxofibrom, osteoidní osteom a obrovskobuněčné nádory; NERVOVÝ SYSTÉM: lebka zahrnující osteom, hemangiom, granulom, xantom a osteitis deformans, meningy zahrnující meningeom, meningiosarkom a gliomatózu, mozek zahrnující astrocytom, meduloblastom, gliom, ependymom, germinom pinealom, multiformní glioblastom, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom a kongenitální nádory, mícha zahrnující neurofibrom, meningeom, gliom a sarkom); GYNEKOLOGICKÉ: děloha zahrnující karcinom endometria zahrnující serózní cystadenokarcinom, mucinózní cystadenokarcinom a neklasifikovaný karcinom, nádory granulózo-thekálních buněk, Sertoli-Leydigových buněk, dysgerminom a maligní teratom, vulva zahrnující spinocelulární karcinom, intraepiteliální karcinom, adenokarcinom, fibrosarkom a melanom), vagina zahrnující světlobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom, botryoidní sarkom / embryonální rhabdomyosarkom, karcinom vejcovodů; HEMATOLOGICKÉ: karcinom krve zahrnující akutní myeloidní leukémii, chronickou myeloidní leukémii, akutní lymfoblastickou leukémii, chronickou lymfocytární leukémii, myeloproliferativní onemocnění, mnohočetný myelom a myelodysplastický syndrom, Hodgkinovu chorobu, maligní lymfom, nehodgkinský lymfom; KOŽNÍ: maligní melanom, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, Kaposiho sarkom, mateřská znaménka, dysplastické névy, lipom, angiom, dermatofibrom, keloidy, psoriáza; a NADLEDVINKY: neuroblastom.

Metoda léčby rakoviny související s KRas G12C může také zahrnovat (a) určení, že rakovina má souvislost s mutací KRas G12C (např. rakovina související s KRas G12C); a (b) podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo její farmaceutické kompozice pacientovi.

Podrobný popis vynálezu

Tento vynález se týká inhibitorů KRas G12C. Tento vynález se týká zejména sloučenin, které ireverzibilně inhibují aktivitu KRas G12C, farmaceutických kompozic zahrnujících terapeuticky účinné množství těchto sloučenin a metod jejich použití.

Definice

Pokud není definováno jinak, mají všechny zde použité technické a vědecké termíny stejný význam, jaký je běžně chápán odborníkem v oboru, do kterého tento vynález patří. Všechny patenty, patentové přihlášky a publikace, na které se zde odkazuje, jsou zahrnuty odkazem.

V tomto dokumentu se výraz „KRas G12C“ vztahuje na mutantní formu savčího proteinu KRas, která obsahuje substituci aminokyseliny cysteinu za glycin v poloze aminokyseliny 12. Přiřazení aminokyselinových kodonů a pozic zbytků pro lidský KRas vychází z aminokyselinové sekvence identifikované podle UniProtKB/Swiss-Prot P01116: Variant p.Gly12Cys.

V tomto dokumentu se „inhibitorem KRas G12C“ rozumí sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které jsou reprezentovány vzorcem (I), jak je popsáno v tomto dokumentu. Tyto sloučeniny jsou schopny negativně modulovat nebo inhibovat celou enzymatickou aktivitu KRas G12C nebo její část. Inhibitory KRas G12C podle předkládaného vynálezu interagují s KRas G12C a ireverzibilně se na něj vážou za vzniku kovalentního aduktu se sulfhydrylovým postranním řetězcem cysteinového zbytku v poloze 12, což vede k inhibici enzymatické aktivity KRas G12C.

„Onemocnění nebo porucha spojená s KRas G12C“, jak se používá v tomto dokumentu, označuje onemocnění nebo poruchy vyznačující se mutací KRas G12C nebo s ni související nebo jí zprostředkované. Neomezeným příkladem onemocnění nebo poruchy související s KRas G12C je rakovina související s KRas G12C.

V tomto dokumentu se výraz „subjekt“, „jedinec“ nebo „pacient“ používá zaměnitelně a vztahuje se na jakékoli zvíře, včetně savců, jako jsou myši, krysy, jiní hlodavci, králíci, psi, kočky, prasata, skot, ovce, koně, primáti a lidé. v některých provedeních je savcem člověk. v některých provedeních se u subjektu vyskytl a/nebo projevuje alespoň jeden příznak onemocnění nebo poruchy, která má být léčena a/nebo které se má zabránit. v některých provedeních byl u subjektu identifikován nebo diagnostikován karcinom s mutací KRas G12C (např. jak bylo stanoveno pomocí testu nebo sady schválené regulační agenturou, např. FDA). v některých provedeních má subjekt nádor, který je pozitivní na mutaci KRas G12C (např. stanovenou pomocí testu nebo sady schválené regulační agenturou). Subjektem může být subjekt s nádorem

(nádory), který je pozitivní na mutaci KRas G12C (např. identifikovanou jako pozitivní pomocí testu nebo sady schválené regulační agenturou, např. FDA). Subjektem může být subjekt, jehož nádory mají mutaci KRas G12C (např. pokud je nádor takto identifikován pomocí sady nebo testu schváleného regulační agenturou, např. FDA). v některých provedeních je u subjektu podezření na rakovinu spojenou s genem KRas G12C. v některých provedeních má subjekt klinický záznam, který uvádí, že subjekt má nádor s mutací KRas G12C (a případný klinický záznam indikuje, že subjekt by měl být léčen některou z kompozic uvedených v tomto dokumentu).

V některých provedeních některé z metod nebo použití popsané v tomto dokumentu se k určení, zda má pacient mutaci KRas G12C, použije test s použitím vzorku (např. biologického nebo bioptického vzorku, např. bioptického vzorku zalitého v parafínu) od pacienta (např. pacienta s podezřením na rakovinu spojenou s KRas G12C, pacienta s jedním nebo více příznaky rakoviny spojené s KRas G12C a/nebo pacienta, který má zvýšené riziko vzniku rakoviny spojené s KRas G12C), který může zahrnovat např. sekvenování nové generace, imunohistochemii, fluorescenční mikroskopii, analýzu technikou „break apart FISH“, Southern blotting, Western blotting, analýzu FACS, Northern blotting a amplifikaci založenou na PCR (např. RT-PCR a kvantitativní RT-PCR v reálném čase). Jak je v oboru známo, testy se obvykle provádějí např. s alespoň jednou sondou značené nukleové kyseliny nebo alespoň jednou značenou protilátkou nebo jejím fragmentem vázajícím antigen.

Termín „regulační agentura“ je agentura dané země pro schvalování lékařského použití léčivých přípravků v dané zemi. Neomezujícím příkladem regulační agentury je například americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA).

Termín „amino“ označuje $-NH_2$;

Termín „acyl“ označuje $-C(O)CH_3$.

Termín „alkyl“ použitý v tomto dokumentu označuje alifatické skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, které mají 1 až 12 atomů uhlíku, 1–8 atomů uhlíku, 1–6 atomů uhlíku nebo 1–3 atomy uhlíku, které jsou volitelně substituovány jedním, dvěma nebo třemi substituenty. Mezi příklady alkylových skupin patří mimo jiné methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, terc-butyl, pentyl a hexyl.

Termín „haloalkyl“ označuje alkylový řetězec, v němž byl jeden nebo více vodíků nahrazen halogenem. Příklady haloalkylů jsou trifluormethyl, difluormethyl a fluormethyl.

Termín „haloalkyloxy“ označuje -O-haloalkyl.

„Alkylenová“ skupina je alkylová skupina, jak je definována výše, která je umístěna mezi dvěma jinými chemickými skupinami a slouží k jejich spojení. Mezi příklady alkylenové skupiny patří mimo jiné methylen, ethylen, propylen a butylen.

Termín „alkoxy“ označuje -OC₁-C₆ alkyl.

Termín „cykloalkyl“ použitý v tomto dokumentu zahrnuje nasycené a částečně nenasycené cyklické uhlovodíkové skupiny s 3 až 12 uhlíky, například 3 až 8 uhlíky, a jako další příklad s 3 až 6 uhlíky, kde je cykloalkylová skupina navíc volitelně substituovaná. Mezi příklady cykloalkylových skupin patří mimo jiné cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklopentenyl, cyklohexyl, cyklohexenyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

Termín „heteroalkyl“ označuje alkylovou skupinu, jak je definována výše, kde jsou jeden nebo více atomů uhlíku v řetězci nahrazeny heteroatomem vybraným ze skupiny O, S a N.

V tomto dokumentu se termín „hydroxyalkyl“ vztahuje na -alkyl-OH.

Termín „dihydroxyalkyl“ označuje alkylovou skupinu definovanou v tomto dokumentu, kde jsou dva atomy uhlíku substituovány hydroxylovou skupinou.

Termín „alkylaminyl“ označuje -NR^x-alkyl, kde R^x je vodík. v jednom provedení je R^x vodík.

Termín „dialkylaminyl“ se vztahuje na -N(R^y)₂, kde každé R^y je C₁-C₃ alkyl.

Termín „alkylaminylalkyl“ označuje -alkyl-NR^x-alkyl, kde R^x je vodík. v jednom provedení je R^x vodík.

Termín „dialkylaminylalkyl“ označuje -alkyl-N(R^y)₂, kde každý R^y je alkyl C1-C4, kde alkyl jednotky alkyl-N(R^y)₂ může být volitelně substituován hydroxy nebo hydroxyalkylem.

„Arylová“ skupina je aromatická skupina C₆-C₁₄ obsahující jeden až tři aromatické kruhy, které jsou volitelně substituované. v jednom provedení je arylovou skupinou C₆-C₁₀ arylová skupina. Mezi příklady arylových skupin patří mimo jiné fenyl, naftyl, antracenyl, fluorenyl a dihydrobenzofuranyl.

„Aralkylová“ nebo „arylalkylová“ skupina zahrnuje arylovou skupinu kovalentně spojenou s alkylovou skupinou, z nichž každá může být nezávisle na sobě volitelně substituovaná nebo nesubstituovaná. Příkladem aralkylové skupiny je (C₁-C₆)alkyl(C₆-C₁₀)aryl, včetně benzylu, fenethylu a naftylmethylu, aniž by výčet byl omezující. Příkladem substituovaného aralkylu je, kde je alkylová skupina substituovaná hydroxyalkylem.

„Heterocyklická“ nebo „heterocyklická“ skupina je kruhová struktura s přibližně 3 až 12 atomy, například 4 až 8 atomy, kde jsou jeden nebo více atomů vybrány ze skupiny sestávající z N, O a S, zbytek atomů kruhu je uhlík. Heterocyklyl může být monocyklický, bicyklický, spirocyklický nebo přemostěný kruhový systém. Heterocyklickou skupinu volitelně substituuje R⁷ na uhlíku nebo dusíku v jedné nebo více polohách, kde R⁷ je definováno pro vzorec I. Heterocyklickou skupinu také na dusíku nezávisle volitelně substituuje alkyl, aryl, aralkyl, alkylkarbonyl, alkylsulfonyl, arylkarbonyl, arylsulfonyl, alkoxykarbonyl, aralkoxykarbonyl nebo na síře oxo nebo nižší alkyl. Příklady heterocyklických skupin zahrnují bez omezení epoxy, azetidiny, aziridiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyrrolidiny, pyrrolidinonyl, piperidiny, piperaziny, imidazolidiny, thiazolidiny, dithiany, trithiany, dioxolany, oxazolidiny, oxazolidinonyl, dekahydrochinoliny, piperidonyl, 4-piperidinonyl, thiomorfoliny, thiomorfolinyl-1,1-dioxid, morfolinyl, oxazepanyl, azabicyklohexany, azabicykloheptany a oxa-azabicykloheptany. Z oblasti působnosti tohoto termínu jsou vyloučeny zejména sloučeniny, které mají přilehlé kruhové atomy O a/nebo S.

Termín „heterocyklyl“ označuje heterocyklylovou skupinu, jak je definována v tomto dokumentu, spojenou se zbývající částí molekuly prostřednictvím

alkylového linkeru, kde alkylový linker heterocyklyklylu může být volitelně substituován hydroxy nebo hydroxyalkylem.

Termín „heteroaryl“ se zde vztahuje na skupiny s 5 až 14 kruhovými atomy, nejlépe s 5, 6, 9 nebo 10 kruhovými atomy; s 6, 10 nebo 14 π elektrony sdílenými v cyklickém uspořádání; přičemž mají kromě atomů uhlíku jeden až tři heteroatomy na jeden kruh vybrané ze skupiny sestávající z N, O a S. Mezi příklady heteroarylových skupin patří akridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiofenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazoliny, karbazolyl, 4aH-karbazolyl, karbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, furanyl, furazanyl, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindoliny, isoindolyl, isochinoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, methylenedioxyfenyl, naftyridinyl, oktahydroisochinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, fenanthridinyl, fenanthroliny, fenaziny, fenothiaziny, fenoxathiiny, fenoxaziny, ftalaziny, piperony, pteridiny, puriny, pyranyl, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazoliny, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridiny, pyridyl, pyrimidinyl, pyrroliny, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, chinazoliny, chinoliny, 4H-chinoliziny, chinoxaliny, chinuklidiny, tetrahydroisochinoliny, tetrahydrochinoliny, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiofenyl, triaziny, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl a xanthenyl.

„Heteroarylalkylová“ skupina zahrnuje heteroarylovou skupinu kovalentně spojenou s alkylovou skupinou, kde je radikál na alkylové skupině, z nichž každá je nezávisle volitelně substituovaná nebo nesubstituovaná. Příklady heteroarylalkylových skupin zahrnují heteroarylovou skupinu s 5, 6, 9 nebo 10 kruhovými atomy vázanými na alkylovou skupinu C1-C6. Příklady heteroarylalkylových skupin zahrnují pyridylmethyl, pyridylethyl, pyrrolylmethyl, pyrrolylethyl, imidazolylmethyl, imidazolethyl, thiazolylmethyl, thiazolylethyl, benzimidazolylmethyl, benzimidazolethyl, chinazolinylmethyl, chinolinylmethyl, chinolinylethyl, benzofuranylmethyl, indolinylethyl, isochinolinylmethyl, isoindolylmethyl,

cinnolinylmethyl a benzothiofenylethyl. Z oblasti působnosti tohoto termínu jsou vyloučeny zejména sloučeniny, které mají přilehlé kruhové atomy O a/nebo S.

„Účinným množstvím“ sloučeniny se v tomto dokumentu rozumí množství, které je dostatečné k negativní modulaci nebo inhibici aktivity KRas G12C. Takové množství může být podáno jednorázově nebo může být podáváno podle určitého režimu, ve kterém je účinné.

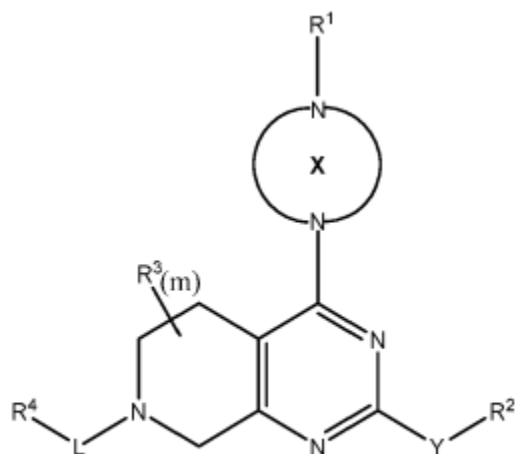
„Terapeuticky účinným množstvím“ sloučeniny se v tomto dokumentu rozumí množství, které je dostatečné ke zmírnění nebo určitému způsobu snížení příznaku nebo zastavení či zvrácení progresu stavu nebo k negativní modulaci či inhibici aktivity KRas G12C. Takové množství může být podáno jednorázově nebo může být podáváno podle určitého režimu, ve kterém je účinné.

Léčbou se zde rozumí jakýkoli způsob, kterým se zmírňují nebo jinak příznivě mění příznaky nebo patologie stavu, poruchy nebo nemoci. Léčba zahrnuje také jakékoli farmaceutické použití zde uvedených kompozic.

Zlepšení příznaků určité poruchy podáváním určité farmaceutické kompozice se v tomto textu vztahuje na jakékoli zmírnění, ať už trvalé nebo dočasné, přetrvávající nebo přechodné, které lze přičíst podávání kompozice nebo které je s ním spojeno.

Sloučeniny

V jednom aspektu vynálezu jsou poskytnuty sloučeniny reprezentované vzorcem (II):

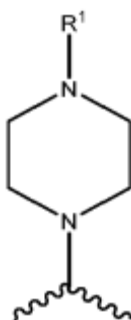


Vzorec (II)

nebo jejich farmaceuticky přijatelnou solí:

kde:

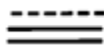
R^1 -X je



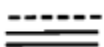
kde je piperazinylový kruh volitelně substituován R^8 ;

Y je vazba, O, S nebo NR^5 ;

R^1 je $-C(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde



je dvojná vazba, p rovná se dvě, každé R^B je vodík a R^A je halogen;

R^2 je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, $-Z-NR^5R^{10}$, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroarylalkyl, kde každá ze skupin Z, heterocyklylu, heterocyklylalkylu, arylu, heteroarylů a heteroarylalkylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^9 ;

každé Z je C1-C4 alkylen;

každé R^3 je nezávisle C1-C3 alkyl, oxo, haloalkyl, hydroxyl nebo halogen;

L je vazba, $-C(O)-$ nebo C1-C3 alkylen;

R^4 je vodík, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, aralkyl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, aralkylu a heteroarylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^6 , R^7 nebo R^8 ;

Každé R^5 je nezávisle vodík nebo C1-C3 alkyl;

R^6 je cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu nebo heteroarylů může být volitelně substituována jedním nebo více R^7 ;

každé R^7 je nezávisle halogen, hydroxyl, C1-C6 alkyl, cykloalkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, kyano, heteroalkyl, hydroxyalkyl nebo Q-haloalkyl, kde Q je O nebo S;

R^8 je oxo, C1-C3 alkyl, C2-C4 alkynyl, heteroalkyl, kyano, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, kde C1-C3 alkyl může být volitelně substituován skupinou kyano, halogenem, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ nebo heteroaryl;

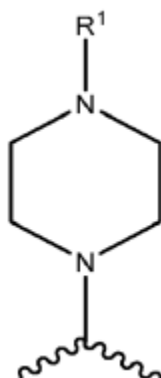
každé R^9 je nezávisle vodík, oxo, acyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, kyano, halogen, C1-C6 alkyl, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, alkoxy, dialkylaminyl, dialkylamidoalkyl nebo dialkylaminylalkyl, kde C1-C6 alkyl může být volitelně substituován cykloalkylem;

každé R^{10} je nezávisle vodík, acyl, C1-C3 alkyl, heteroalkyl nebo hydroxyalkyl;

R^{11} je haloalkyl; a

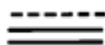
m je nula nebo celé číslo 1 až 2.

V tomto aspektu vynálezu R^1 -X je:



kde R^1 je definováno pro vzorec II a piperazinylový kruh je volitelně substituován R^8 , kde R^8 je definováno pro vzorec II. v některých provedeních je R^8 alkyl C1-C3, kde je alkyl volitelně substituován kyano nebo OR^5 , nebo $-C(O)N(R^5)_2$, kde každý R^5 je nezávisle vodík nebo alkyl C1-C3.

V tomto aspektu vynálezu je R^1 $-C(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde



je dvojná vazba, p rovná se dvě, každé R^B je vodík a R^A je halogen. v jednom provedení je dvojná vazba v konfiguraci E. v jednom provedení je dvojná vazba v konfiguraci Z.

V tomto aspektu vynálezu je R^A halogen. v jednom provedení je halogenem fluor nebo chlor.

V jednom provedení je Y O nebo NR^5 a R^2 je heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl volitelně substituovaný jedním nebo více R^9 . Neomezující příklady jednoho nebo více R^9 , když R^2 je heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl, zahrnují C1-C3 alkyl, acyl, oxo, kyano, alkoxy, cykloalkyl, cykloalkylmethyl, halogen a hydroxyl. Neomezující příklady heterocyklů R^2 volitelně substituovaných jedním nebo více R^9 zahrnují azetidinyl, C1-C3 alkylem substituovaný azetidinyl (např. methylazetidinyl),

halogenem substituovaný azetidiny (např. difluorazetidiny), tetrahydropyran, pyrrolidiny, C1-C3 alkylem substituovaný pyrrolidiny (např. methylpyrrolidiny, dimethylpyrrolidiny a isopropylpyrrolidiny), cykloalkylalkylpyrrolidiny, hydroxypyrrrolidiny, halogenem substituovaný pyrrolidiny (např. fluorpyrrolidiny a difluorpyrrolidiny), halogenem substituovaný N-methyl pyrrolidiny (např. N-methylfluorpyrrolidiny a N-methyldifluorpyrrolidiny), methoxyethylpyrrolidiny, alkoxy substituovaný N-methylpyrrolidiny (např. (N-methyl)methoxypyrrrolidiny), piperaziny, dimethylaminylpyrrolidiny, morpholiny, methylmorpholiny, 1,4-oxazepany, piperdiny, C1-C3 alkylem substituovaný piperidiny (např. methylpiperidiny), acylpiperdiny, kyanopiperdiny, cykloalkylpiperdiny, halopiperdiny (např. fluorpiperdiny), dihalopiperdiny (např. difluorpiperdiny), alkoxy piperdiny, pyrrolidony, piperidony, thiomorfoliny-1,1-dioxyd, 3-azabicyklo[3,1,0]hexany, oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl a azabicyklo[2,2,1]heptan-2-yl.

V jednom provedení je heterocyklovou částí heterocyklylalkylu N-methylpyrrolidiny. v jednom provedení je heterocyklovou částí heterocyklylalkylu 3,3-difluor-1-methylpyrrolidiny.

V některých dalších provedeních je R⁴ aryl. v jednom provedení je R⁴ vybráno ze skupiny sestávající z fenylu a naftylu a je volitelně substituováno jedním nebo více R⁶ nebo R⁷. Příklady substituentů R⁷ zahrnují halogen, hydroxyl, C1-C6 alkyl (např. C1-C3 alkyl), cykloalkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl, amino, kyano, hydroxyalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R⁷ nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R⁷ nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R⁷, nezávisle zahrnujícími methyl, trifluormethyl, hydroxyl, fluor a chlor. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou až třemi skupinami R⁷ nezávisle zahrnujícími methyl, hydroxyl, trifluormethyl, fluor a chlor. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný hydroxylem a C1-C3 alkylem nebo dvěma C1-C3 alkyly. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný trifluormethylem a C1-C3 alkylem nebo dvěma C1-C3 alkyly.

V jednom provedení je R^4 aryl, kde arylem je naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více R^7 . v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^7 nezávisle zahrnujícími hydroxyl, halogen, C1-C3 alkyl, amin a haloalkyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním až třemi substituenty R^7 nezávisle zahrnujícími difluormethyl, methyl, hydroxyl, amin, fluor a chlor. v jednom provedení je substituovaným naftylem 8-chlornaftyl nebo 8-methylnaftyl.

V jednom provedení je arylem naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více halogeny. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný hydroxylem a trifluormethylem nebo C1-C3 alkylem. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný hydroxylem.

V jednom provedení je R^4 heteroaryl volitelně substituovaný jedním nebo více R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 heteroaryl volitelně substituovaný jedním nebo více R^7 nebo R^8 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl, alkoxy a amino. v jednom provedení je R^4 indoyl, indazolyl, chinolinyl, isochinolinyl, pyridinyl nebo benzo[d]thiazolyl volitelně substituovaný jedním nebo více skupinami R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 indoyl, indazolyl, chinolinyl, isochinolinyl, pyridinyl nebo benzo[d]thiazolyl volitelně substituovaný jedním nebo více R^7 nebo R^8 nezávisle zahrnujícími oxo, halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl, alkoxy a amino.

V dalších provedeních je R^4 heteroaryl, volitelně indoyl nebo indazolyl, z nichž každý může být substituován jedním nebo více skupinami R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 heteroaryl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^7 nebo R^8 nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je R^4 heteroarylem indazolyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma substituenty R^7 nebo R^8 nezávisle zahrnujícími oxo, trifluormethyl, alkoxy, haloalkyl a C1-C6 alkyl. v jiných provedeních je R^4 heteroarylem chinolinyl nebo isochinolinyl, každý volitelně substituovaný jedním

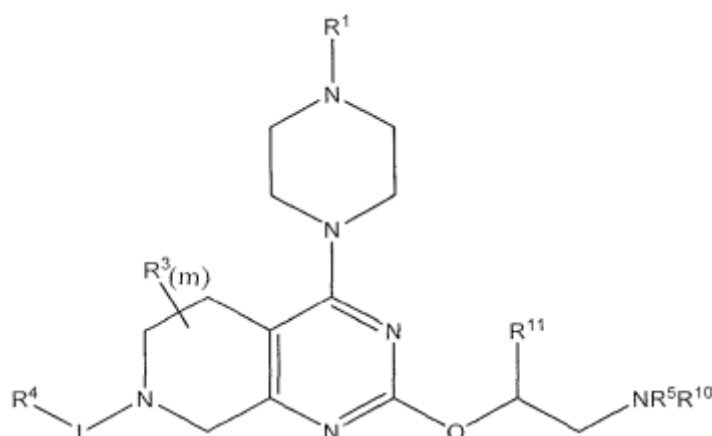
nebo více R^7 . v jednom provedení je R^4 heteroarylem chinolinylnyl nebo isochinolinylnyl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R^7 nezávisle vybranými z amino, hydroxyly, C1-C3 alkylu a hydroxyly. v jednom provedení je R^4 heteroarylem chinolinylnyl nebo isochinolinylnyl, každý volitelně substituovaný R^7 vybraným z hydroxyly a aminu. v jednom provedení je R^4 heteroarylem pyridinylnyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 heteroarylem pyridinylnyl volitelně substituovaný jedním nebo více R^7 nezávisle vybranými z C1-C3 alkylu, halogenu a haloalkylu. v jednom provedení je R^4 heteroarylem indolylnyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 heteroarylem indolylnyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma R^7 nezávisle vybranými z hydroxyly, trifluormethylu a C1-C3 alkylu.

V jednom provedení je L vazba.

V jednom provedení je m rovno nule.

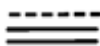
V jednom provedení je R^8 heteroalkyl, C2-C4 alkynyl nebo C1-C3 alkyl volitelně substituovaný $-OR^5$, kyano nebo heteroarylem. v jednom provedení je R^8 methyl, kyanomethyl, methoxymethyl, hydroxymethyl. v jednom provedení je R^8 methyl. v jednom provedení je R^8 kyanomethyl. v jednom provedení je R^8 hydroxymethyl.

V jednom provedení vzorec II zahrnuje sloučeniny se vzorcem II-A:



kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{10} , L a m jsou definovány pro vzorec II, R^{11} je vodík, methyl nebo hydroxyalkyl a piperazinylový kruh je volitelně substituován R^8 , kde R^8 je definováno pro vzorec II.

V tomto provedení je $R^1 -C(O)C(R^A)$



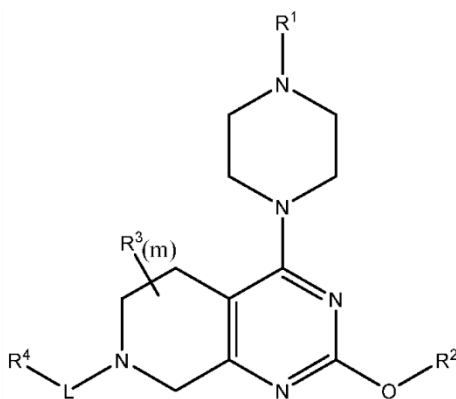
$C(R^B)_p$, přičemž R^A , R^B a p jsou definovány pro vzorec II.

V tomto provedení je R^A halogen. v jednom provedení je halogenem fluor nebo chlor.

V jednom provedení je L vazba. v jednom provedení je R^4 aryl nebo heteroaryl, z nichž každý je volitelně substituován jedním nebo více R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 aryl nebo heteroaryl, z nichž každý je volitelně substituován jedním nebo více R^7 . v jednom provedení je každý R^7 nebo R^8 nezávisle vybrán z oxo, hydroxyly, amino, halogenu, C1-C3 alkyly, haloalkylu, Q-haloalkylu, cykloalkylu a alkoxy. v jednom provedení jsou R^5 i R^{10} C1-C3 alkyly. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle vybranými z methylu, trifluormethylu, 2,2,2-trifluorethylu, hydroxyly, trifluormethoxy, hydroxyly, fluor, chlor, isopropylu, cyklopropylu a trifluormethylthio. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou až třemi skupinami R^7 nezávisle vybranými z hydroxyly, fluoru a chloru. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný hydroxylem a C1-C3 alkylem nebo dvěma C1-C3 alkyly. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný Q-haloalkylem a hydroxylem nebo fluorem. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^7 nezávisle zahrnujícími hydroxyl, halogen, C1-C3 alkyl, amin a haloalkyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním až třemi substituenty R^7 nebo R^8 nezávisle vybranými z difluormethylu, methylu, hydroxyly, amino, fluor a chlor. v jednom provedení je arylem naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více halogeny. v jednom provedení

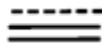
je arylem naftyl substituovaný hydroxylem a trifluormethylem nebo C1-C3 alkylem. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný hydroxylem. v jednom provedení je R⁴ heteroaryl, kde heteroarylem je indazolyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma R⁷ nebo R⁸ nezávisle vybranými z oxo, alkoxy, haloalkylu a C1-C6 alkylu. v jednom provedení je R⁴ heteroaryl, kde heteroarylem je chinolinyl nebo isochinolinyl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R⁷. v jednom provedení je R⁴ heteroaryl, kde heteroarylem je chinolinyl nebo isochinolinyl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R⁷ nezávisle vybranými z amino, hydroxyly, C1-C3 alkylu a hydroxyly. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem pyridinyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R⁶, R⁷ nebo R⁸. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem pyridinyl volitelně substituovaný jedním nebo více R⁷ nezávisle vybranými z C1-C3 alkylu, halogenu a haloalkylu. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem indolyl volitelně substituovaný jedním nebo více R⁷. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem indolyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma R⁷ nezávisle vybranými z hydroxyly a C1-C3alkylu. v jednom provedení je R¹¹ methyl. v jednom provedení je piperazinylový kruh nesubstituovaný. v jednom provedení je piperazinylový kruh substituován R⁸. v jednom provedení je R⁸ C1-C3 alkyl volitelně substituovaný kyano nebo hydroxylem. v jednom provedení je R⁸ methyl, kyanomethyl nebo hydroxymethyl. v jednom provedení je R⁸ methyl. v jednom provedení je R⁸ kyanomethyl. v jednom provedení je R⁸ hydroxymethyl. v dalším provedení jsou R⁵ a R¹⁰ C1-C3 alkyly, R¹¹ je methyl, R⁸ je methyl, kyanomethyl nebo hydroxymethyl, L je vazba a R⁴ je aryl nebo heteroaryl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R⁶ nebo R⁷.

V jednom provedení vzorec II zahrnuje sloučeniny se vzorcem II-B:



kde R^1 , R^3 , R^4 , L a m jsou definovány pro vzorec II, R^2 je heterocyklyalkyl volitelně substituovaný jedním nebo více R^9 , kde R^9 je definováno pro vzorec II, a piperazinylový kruh je volitelně substituován R^8 , kde R^8 je definováno pro vzorec II.

V tomto provedení je R^1 -C(O)C(R^A)



$C(R^B)_p$, přičemž R^A , R^B a p jsou definovány pro vzorec II.

V tomto provedení je R^A halogen. v jednom provedení je halogenem fluor nebo chlor.

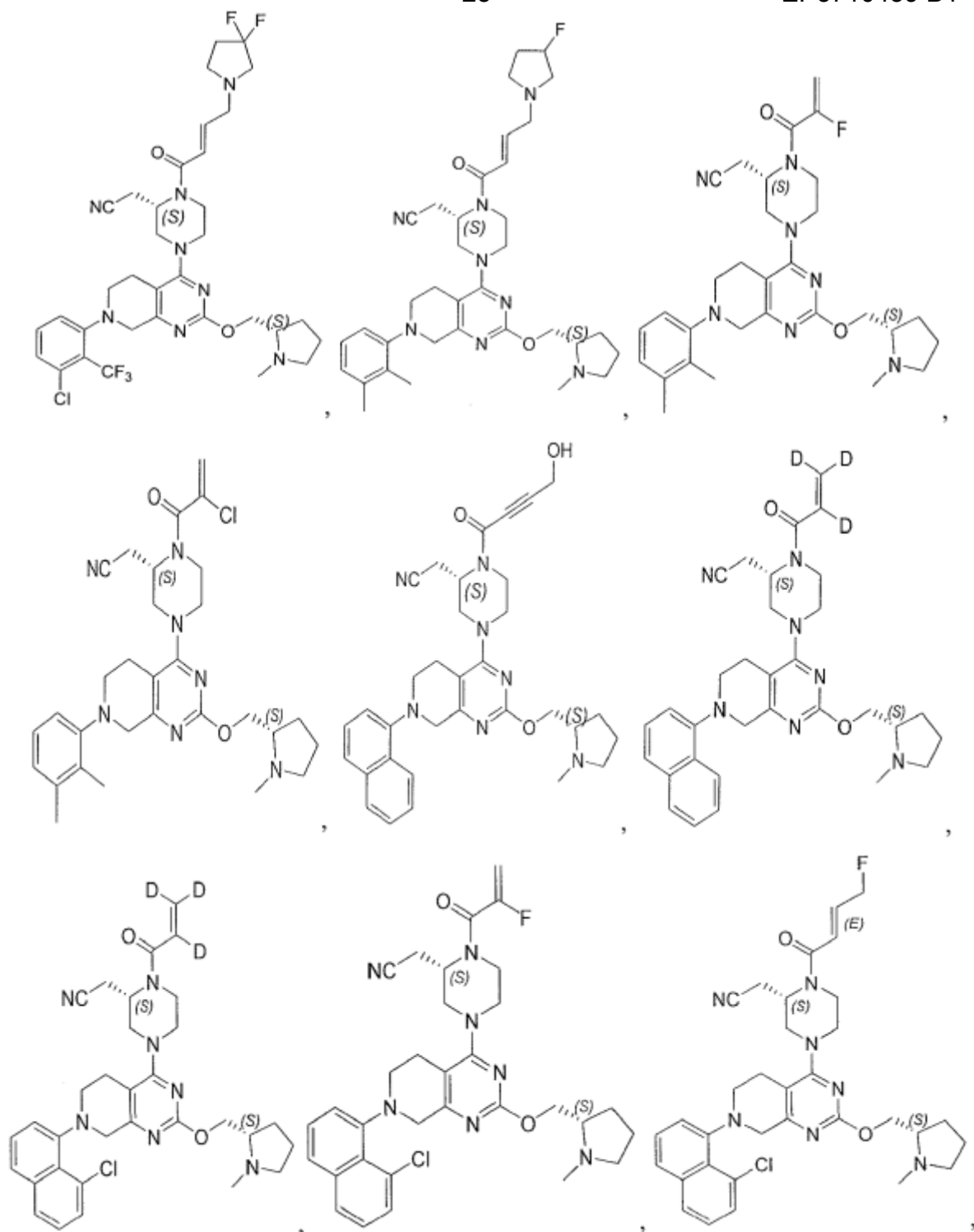
V jednom provedení je heterocyklylová část heterocyklyalkylu^{R2} monocyklický, bicyklický nebo přemostěný kruhový systém s jedním nebo dvěma kruhovými heteroatomy nezávisle vybranými z N a O. v jednom provedení je heterocyklyl^{R2} azetidiny, methylazetidiny, ethylazetidiny, isopropylazetidiny, difluorazetidiny, cyklopropylazetidiny, tetrahydropyranylazetidiny, tetrahydropyran, pyrrolidiny, methylpyrrolidiny, dimethylpyrrolidiny, isopropylpyrrolidiny, cykloalkylalkylpyrrolidiny, hydroxypyrrolidiny, fluorpyrrolidiny, difluorpyrrolidiny, (N-methyl)fluorpyrrolidiny, (N-methyl)difluorpyrrolidiny, methoxyethylpyrrolidiny, alkoxy-substituovaný N-methylpyrrolidiny (např. (N-methyl)methoxypyrrolidiny), piperaziny, dimethylaminy, pyrrolidinon, methylpyrrolidinon, morpholiny, methylmorpholiny, ethylmorpholiny, isopropylmorpholiny, oxetany, 1,4-oxazepany, piperdiny, methylpiperidiny, acylpiperdiny, kyanopiperdiny, cykloalkylpiperdiny, halopiperdiny, dihalopiperdiny, fluorpiperdiny, difluorpiperdiny, alkoxypiperdiny, pyrrolidony, piperidinony, tetrahydropyrroliziny, thiomorfoliny-1,1-dioxid, 3-azabicyklo[3,1,0]hexany, oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl nebo azabicyklo[2,2,1]heptan-2-yl, volitelně substituovaný jedním nebo více R^9 . v jednom provedení je každý substituent R^9 vybrán z acylu, oxo, halogenu, kyano, C1-C3 alkylu, alkoxy, hydroxyalkylu, heteroalkylu, cykloalkylu, aralkylu, heterocyklylu a dialkylamidoalkylu. v jednom provedení je L vazba. v jednom provedení je heterocyklylová část R^2 heterocyklyalkylu (N-methyl)difluorpyrrolidiny, včetně

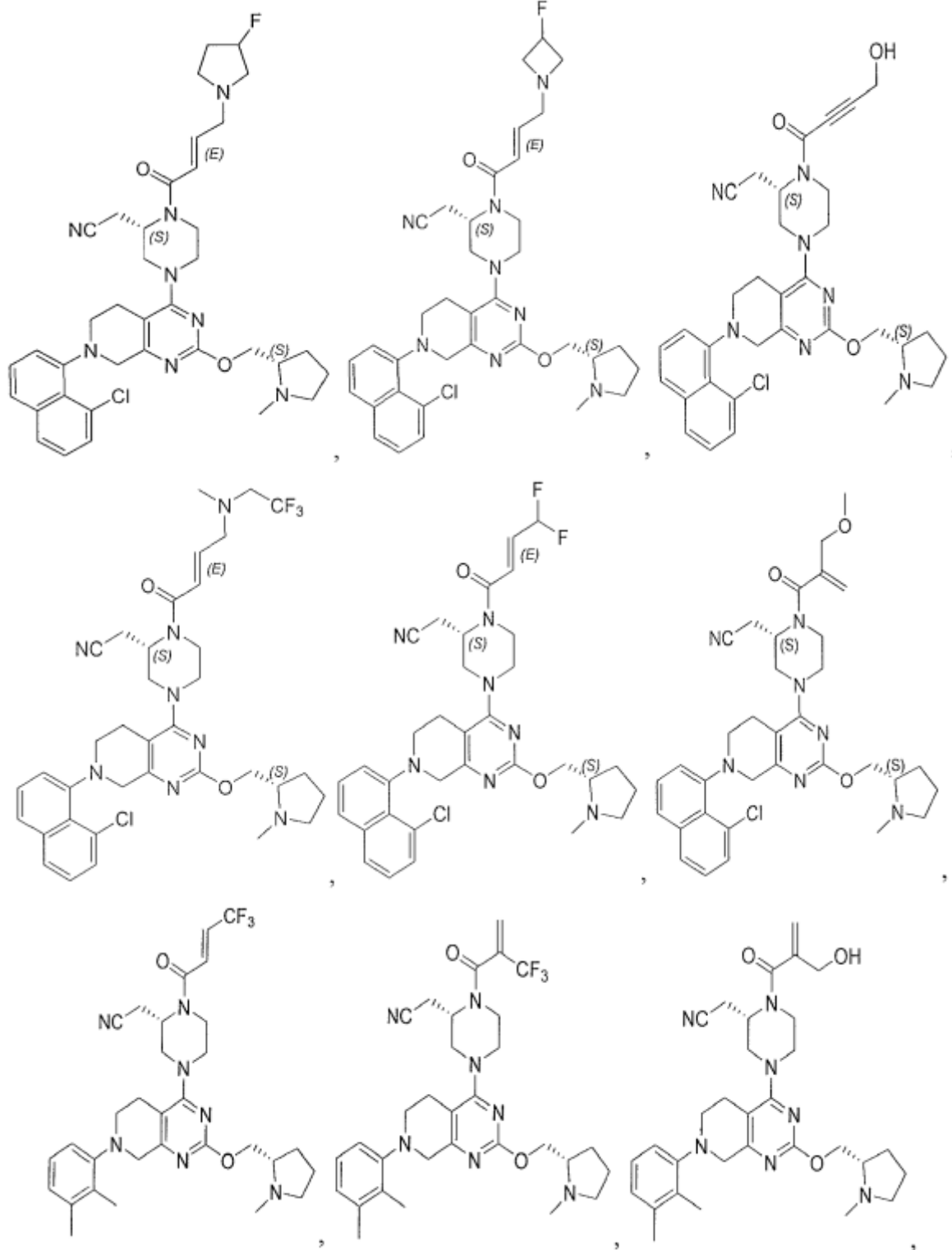
3,3-difluor-1-methylpyrrolidinyli. v jednom provedení je heterocyklylová část R^2 heterocyklyalkylu N-methylpyrrolidinyli.

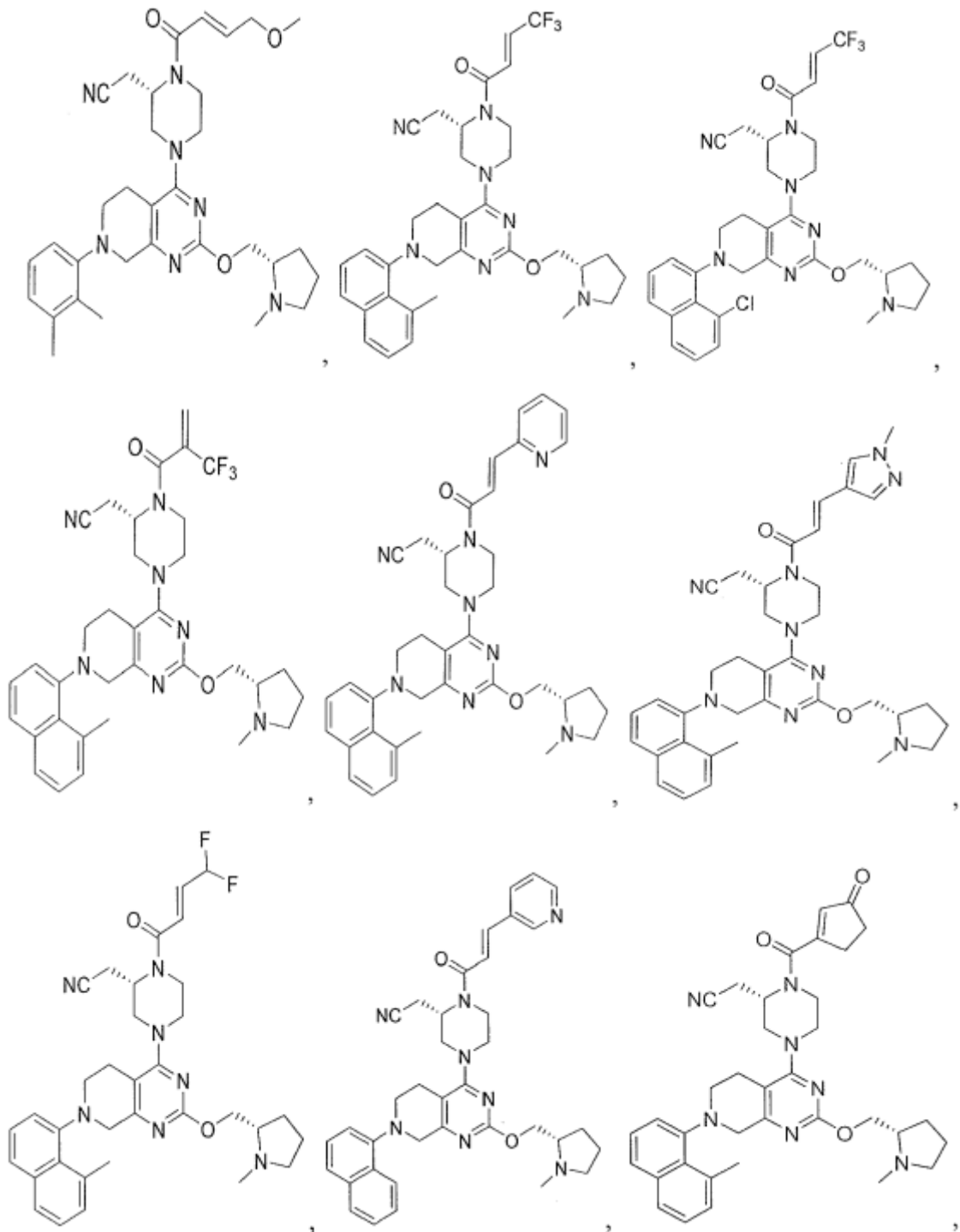
V jednom provedení je R^4 aryl nebo heteroaryl, z nichž každý je volitelně substituován jedním nebo více R^6 , R^7 nebo R^8 . v jednom provedení je R^4 aryl nebo heteroaryl, z nichž každý je volitelně substituován jedním nebo více R^7 . v jednom provedení je každý substituent R^7 nezávisle vybrán z hydroxyly, aminu, halogenu, C1-C3 alkylu, haloalkylu, Q-haloalkylu, cykloalkylu a alkoxy. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle vybranými z methylu, trifluormethylu, 2,2,2-trifluorethylu, hydroxyly, trifluormethoxy, hydroxyly, fluor, chlor, isopropylu, cyklopropylu a trifluormethylthio. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný jednou až třemi skupinami R^7 nezávisle vybranými z hydroxyly, fluoru a chloru. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný hydroxylem a C1-C3 alkylem nebo dvěma C1-C3 alkylu. v jednom provedení je arylem fenyl substituovaný Q-haloalkylem a hydroxylem nebo fluorem. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, hydroxyl, C1-C3 alkyl, haloalkyl, Q-haloalkyl a alkoxy. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 nezávisle zahrnujícími halogen, haloalkyl, methyl, isopropyl, metoxyl, Q-haloalkyl a hydroxyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R^7 nezávisle zahrnujícími hydroxyl, halogen, C1-C3 alkyl, amin a haloalkyl. v jednom provedení je R^4 naftyl volitelně substituovaný jedním až třemi substituenty R^7 nezávisle zahrnujícími difluormethyl, methyl, hydroxyl, amin, fluor a chlor. v jednom provedení je arylem naftyl volitelně substituovaný jedním nebo více halogeny. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný hydroxylem a trifluormethylem nebo C1-C3 alkylem. v jednom provedení je arylem naftyl substituovaný hydroxylem. v jednom provedení je R^4 heteroaryl, kde heteroarylem je indazolyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma R^7 nezávisle vybranými z alkoxy, haloalkylu a C1-C6 alkylu.

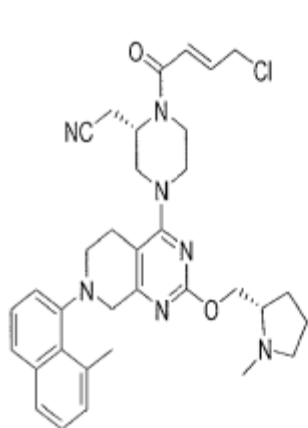
V jednom provedení je R⁴ heteroaryl, kde heteroarylem je chinolinyl nebo isochinolinyl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R⁶, R⁷ nebo R⁸. v jednom provedení je R⁴ heteroaryl, kde heteroarylem je chinolinyl nebo isochinolinyl, každý volitelně substituovaný jedním nebo více R⁶, R⁷ nebo R⁸ nezávisle vybranými z oxo, amino, hydroxyly, C1-C3 alkylu a hydroxyly. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem pyridinyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R⁶, R⁷ nebo R⁸. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem pyridinyl volitelně substituovaný jedním nebo více R⁷ nezávisle vybranými z C1-C3 alkylu, halogenu a haloalkylu. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem indolyl volitelně substituovaný jedním nebo více substituenty R⁶, R⁷ nebo R⁸. v jednom provedení je R⁴ heteroarylem indolyl volitelně substituovaný jedním nebo dvěma R⁷ nezávisle vybranými z hydroxyly a C1-C3 alkylu. v jednom provedení je R¹¹ methyl. v jednom provedení je piperazinylový kruh nesubstituovaný. v jednom provedení je piperazinylový kruh vzorce II-B substituován R⁸. v jednom provedení je R⁸ C1-C3 alkyl volitelně substituovaný kyano, hydroxylem nebo methoxy. v jednom provedení je R⁸ methyl, kyanomethyl, hydroxymethyl nebo methoxymethyl.

Neomezující příklady sloučenin vzorce (II), vzorce II-A a vzorce II-B jsou vybrány ze skupiny sestávající z:

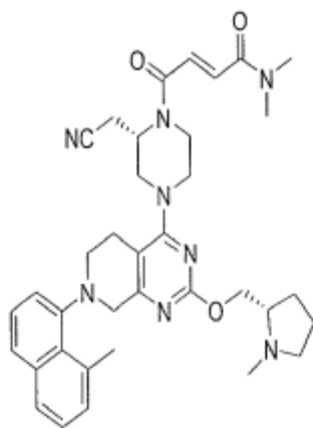




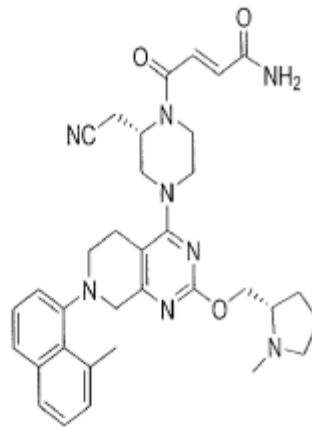




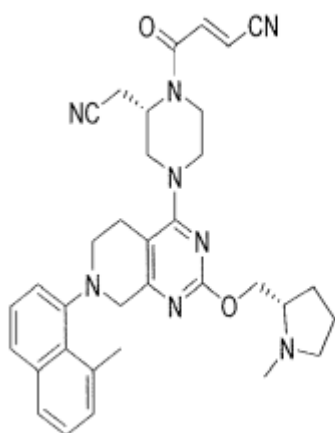
,



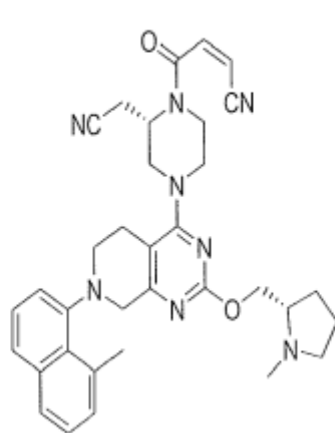
,



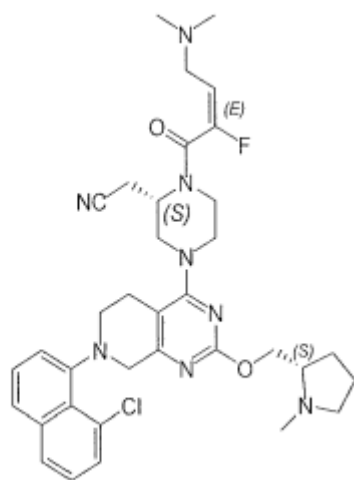
,



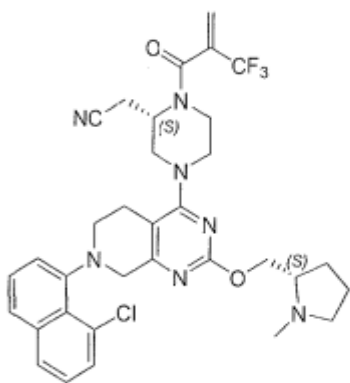
,



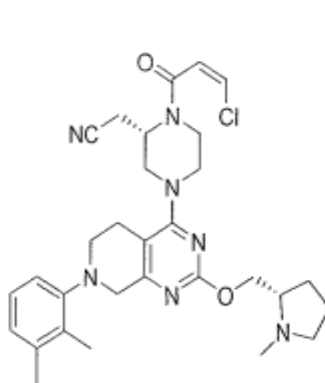
,



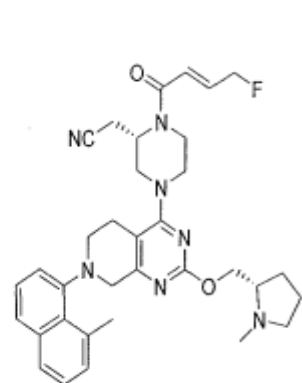
,



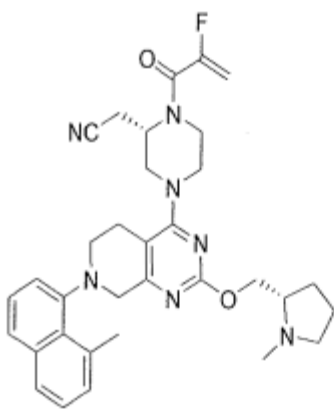
,



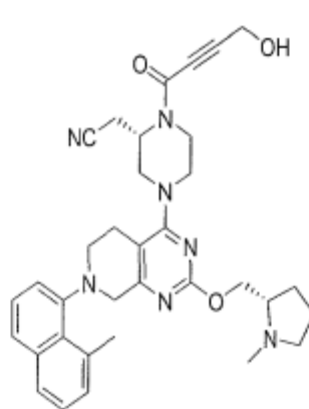
,



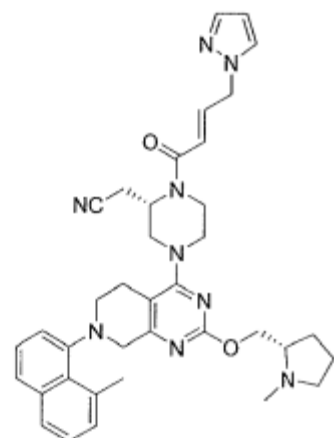
,



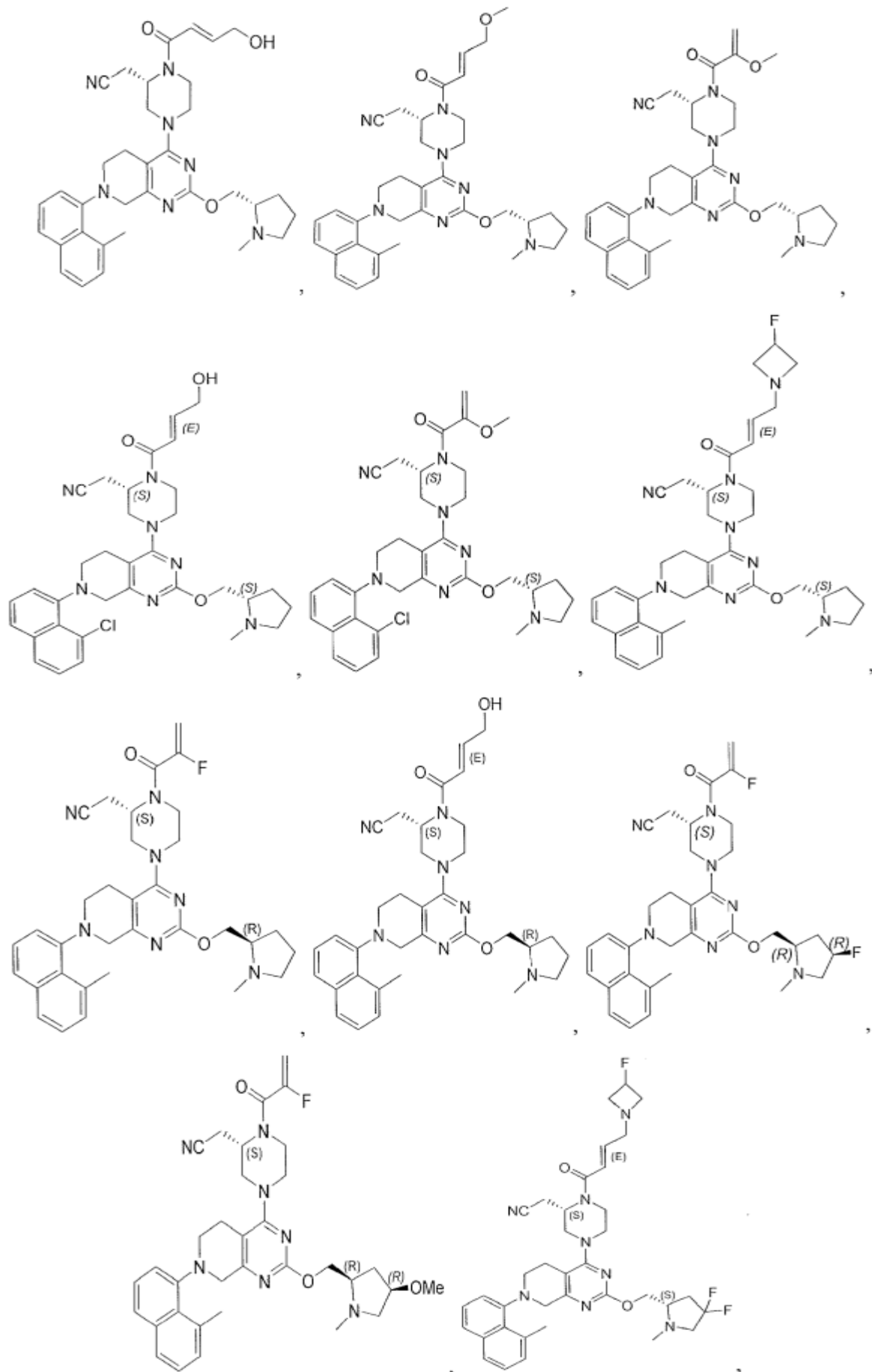
,

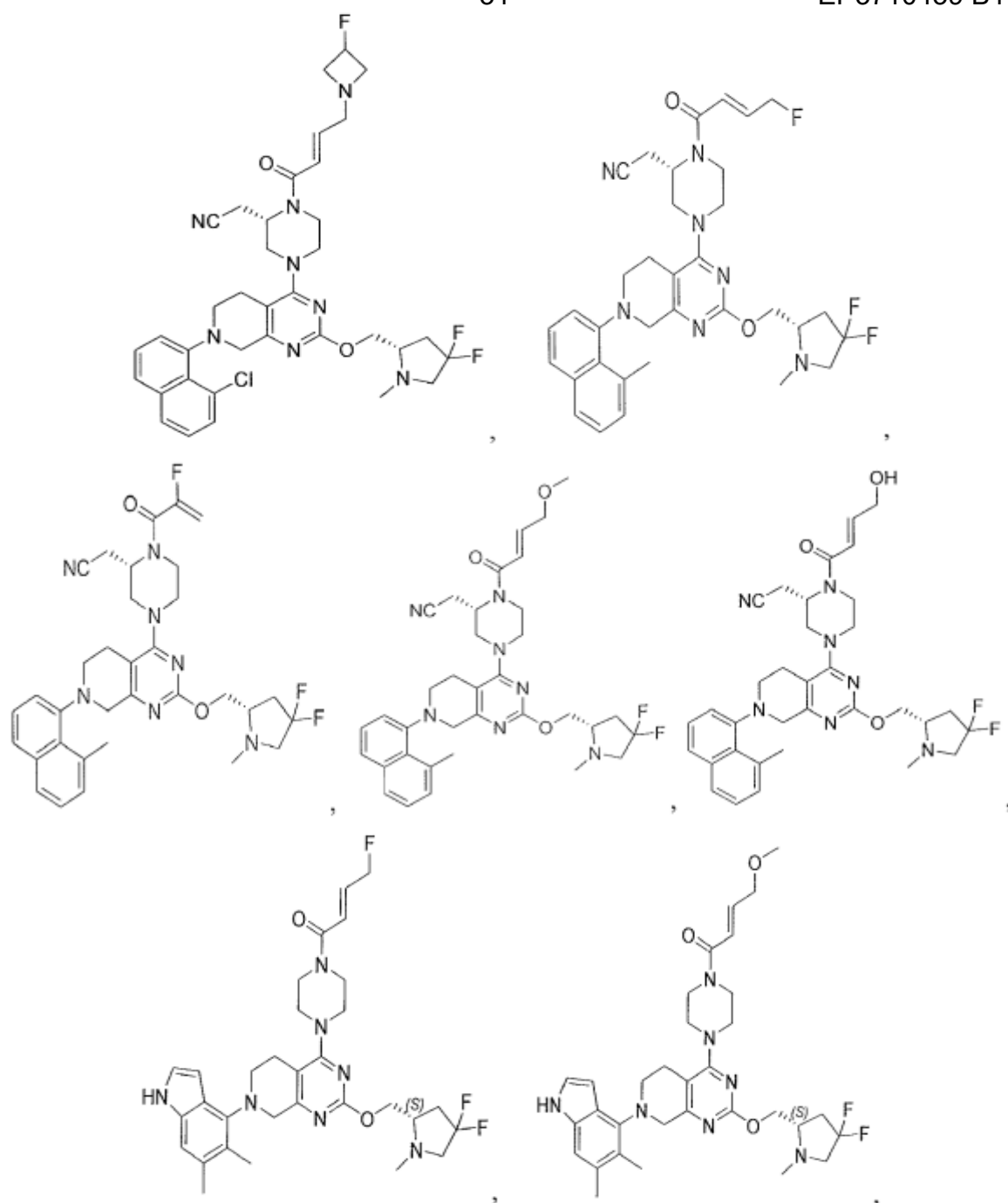


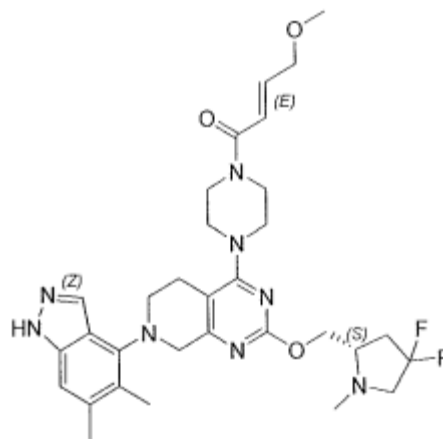
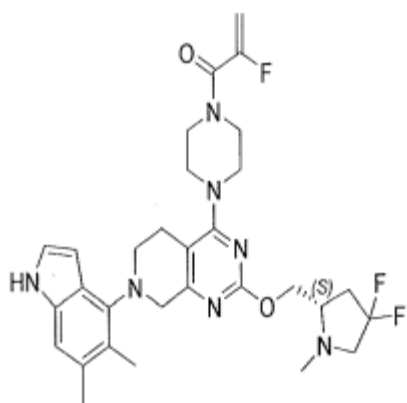
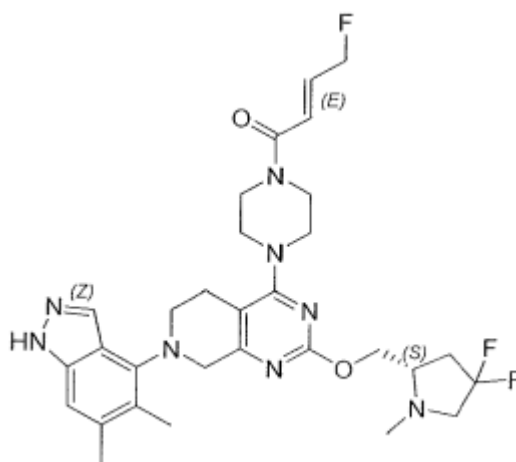
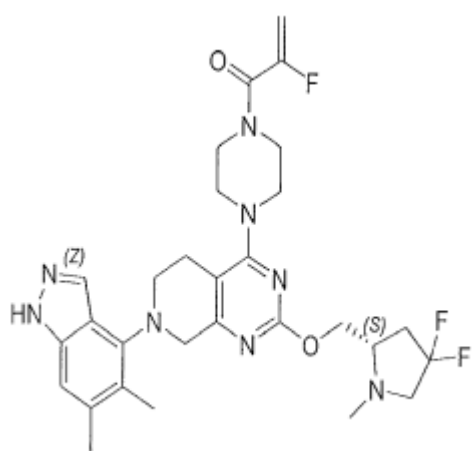
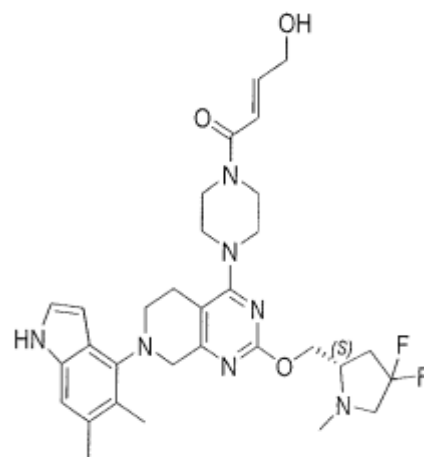
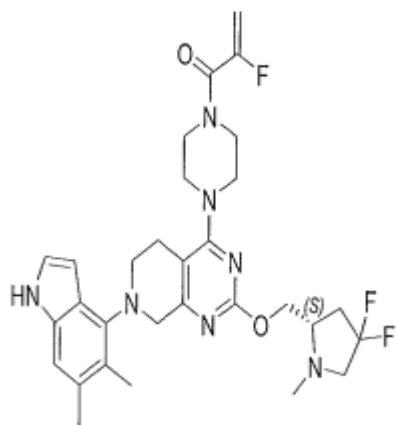
,

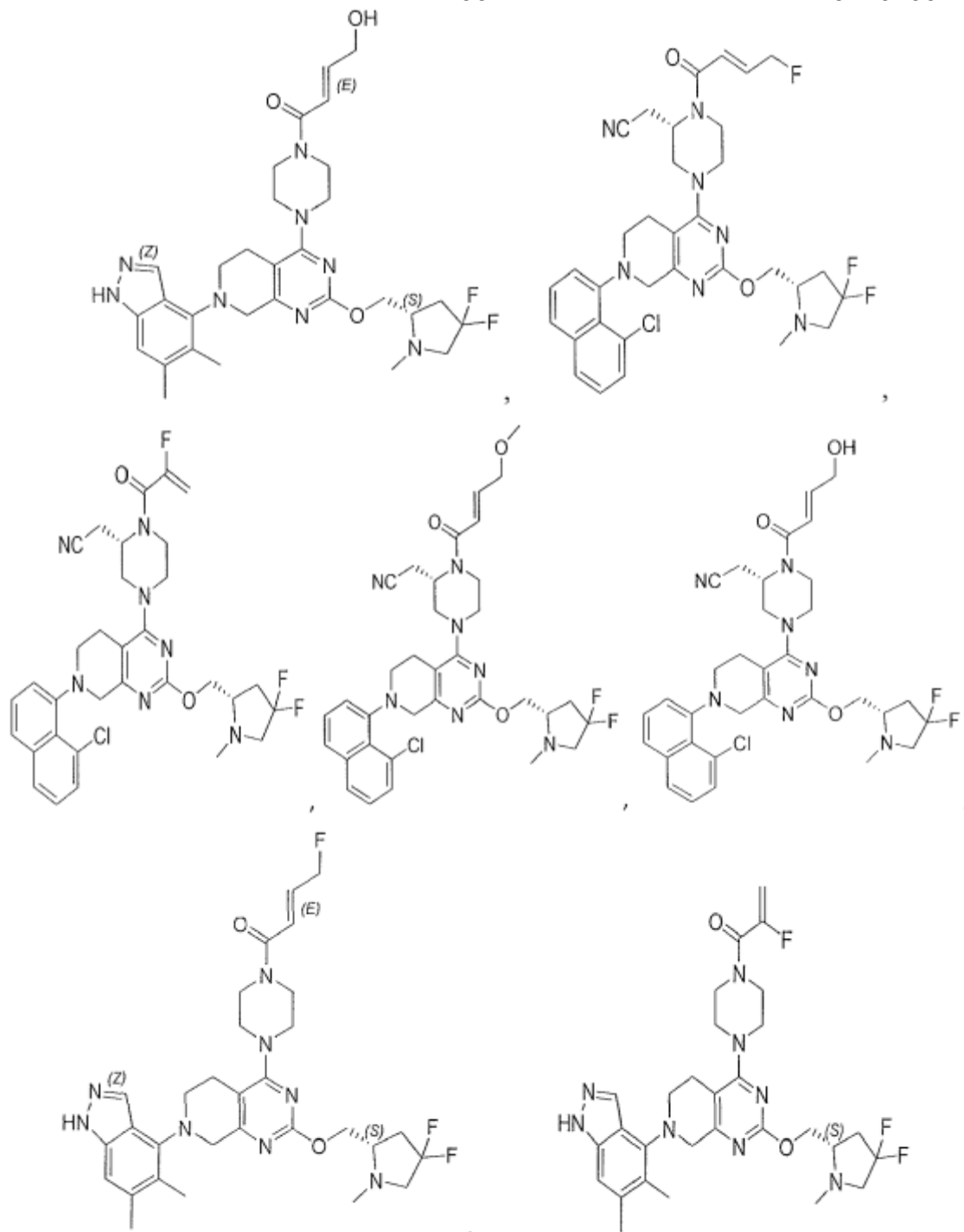


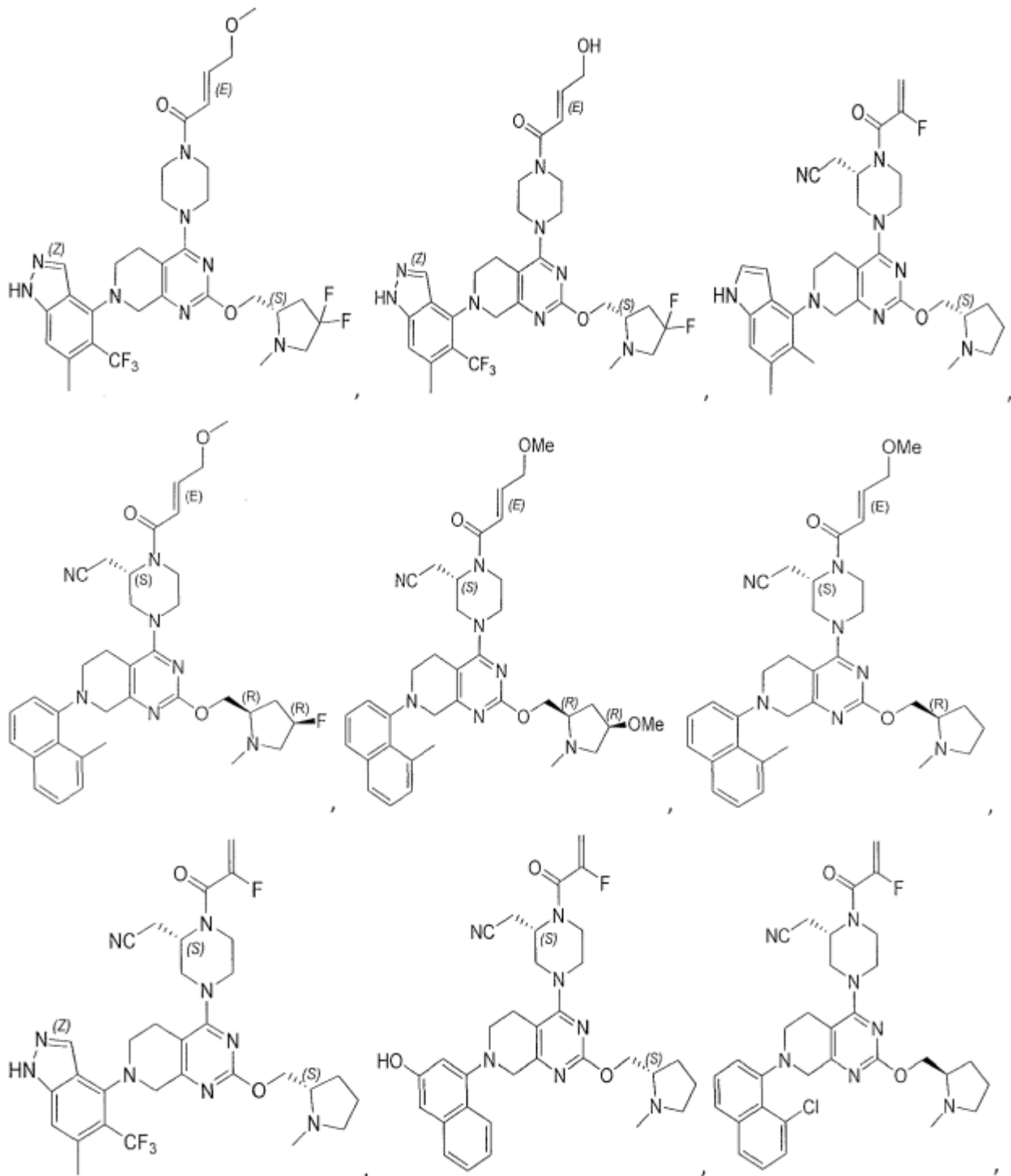
,

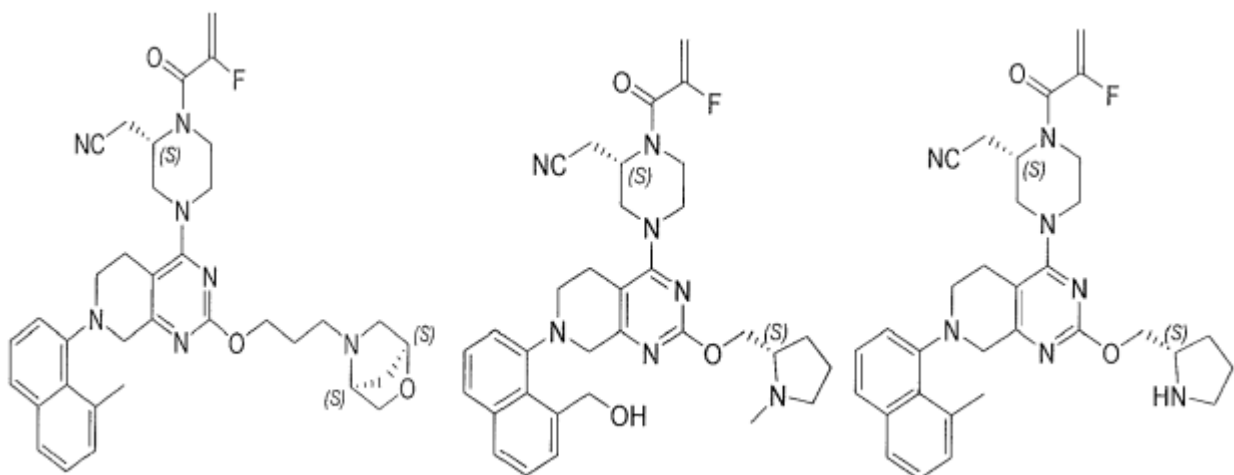
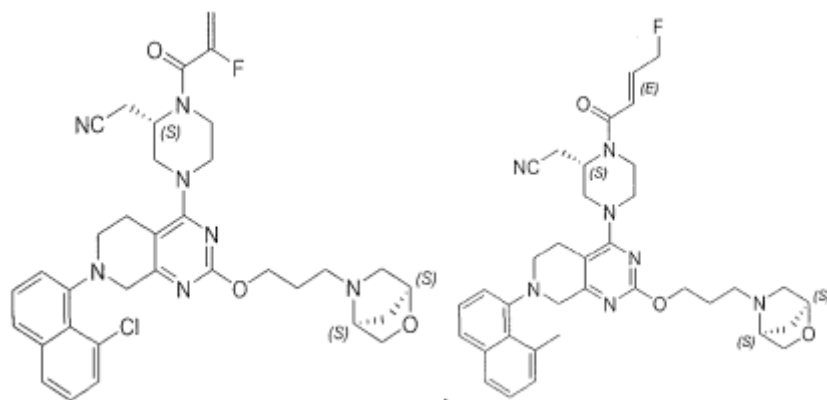
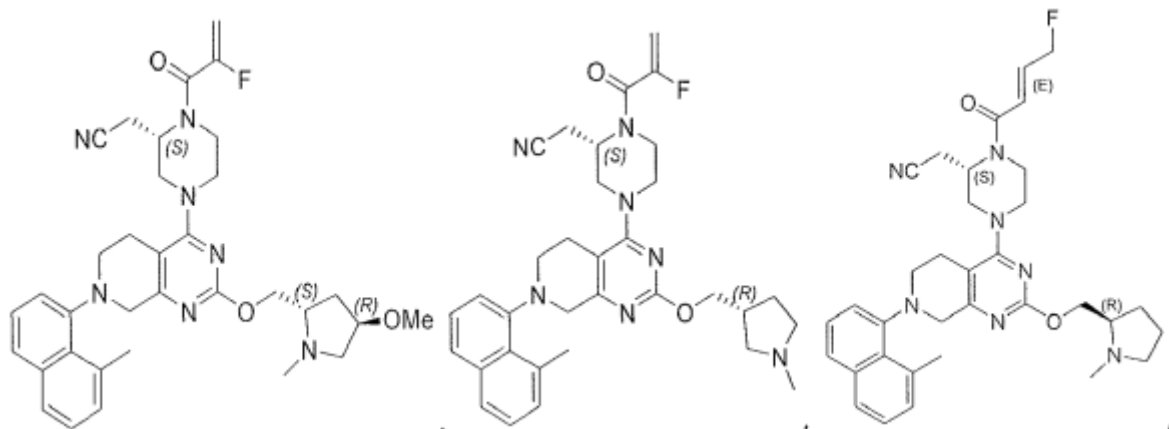
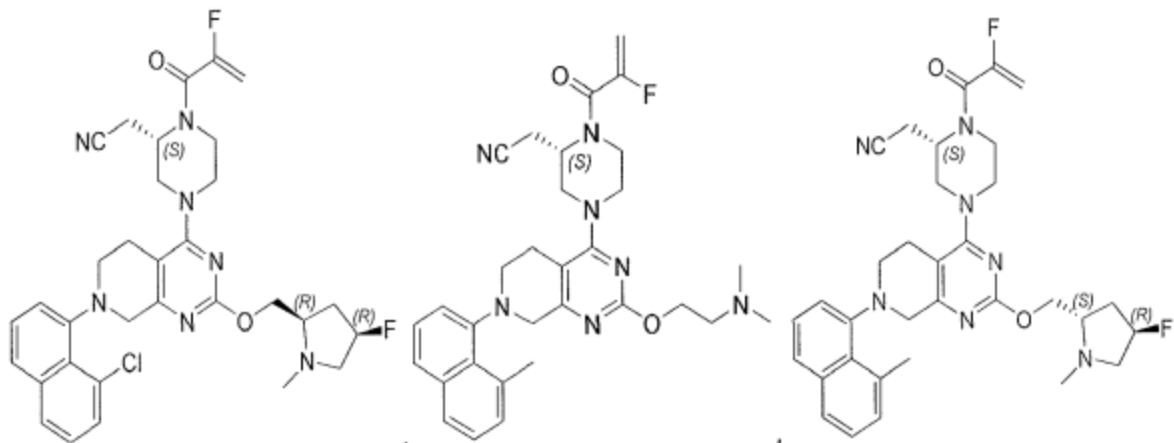


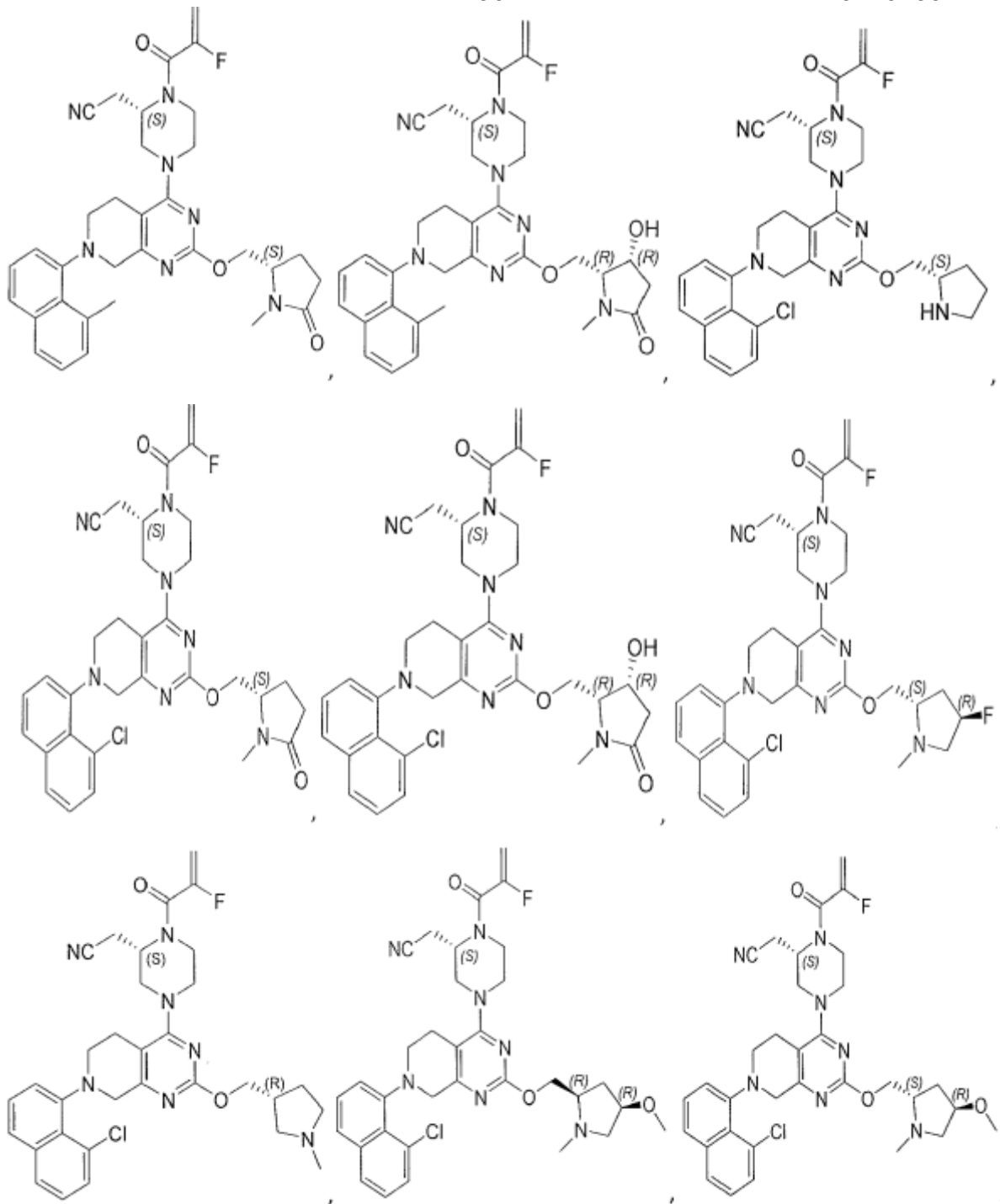


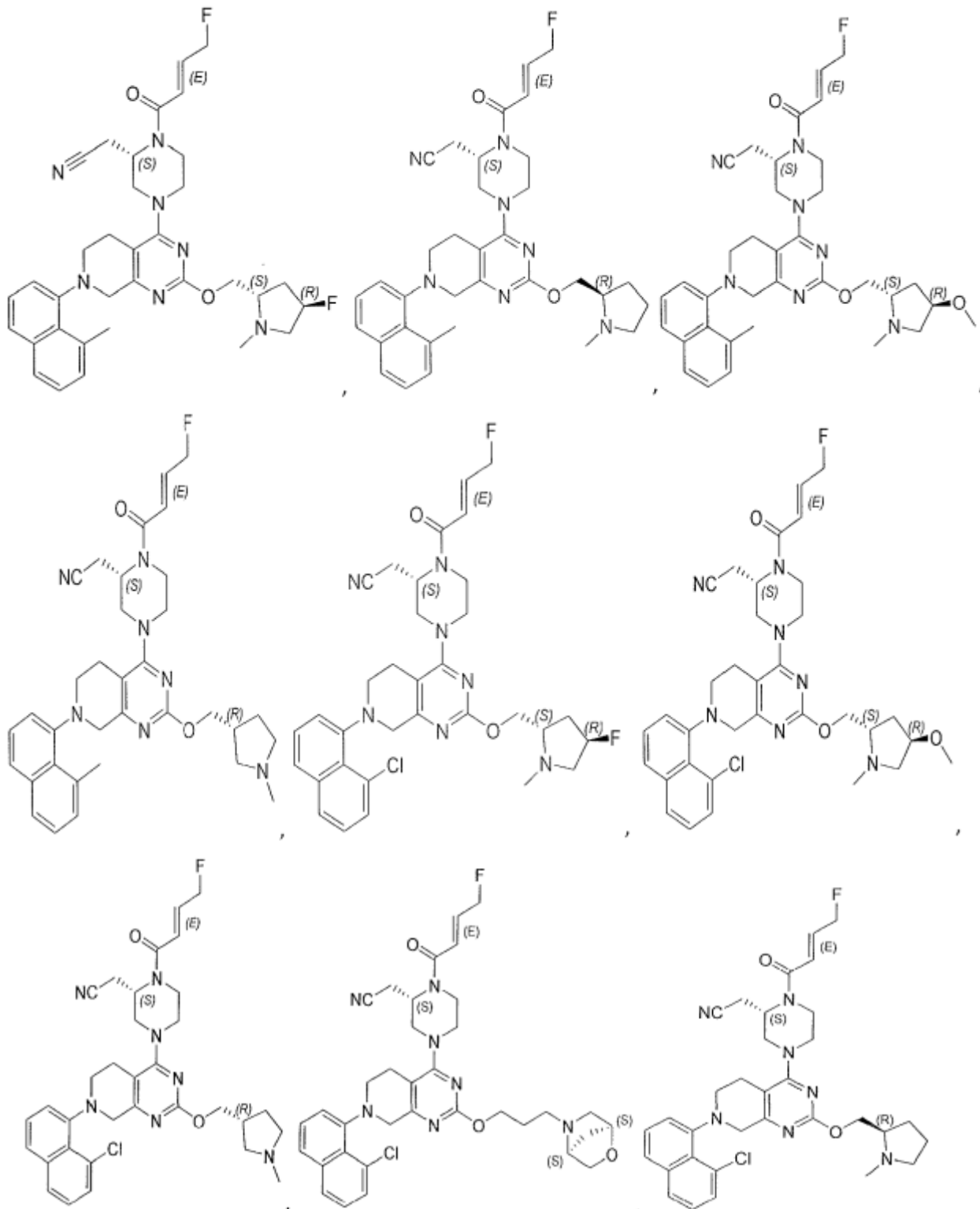


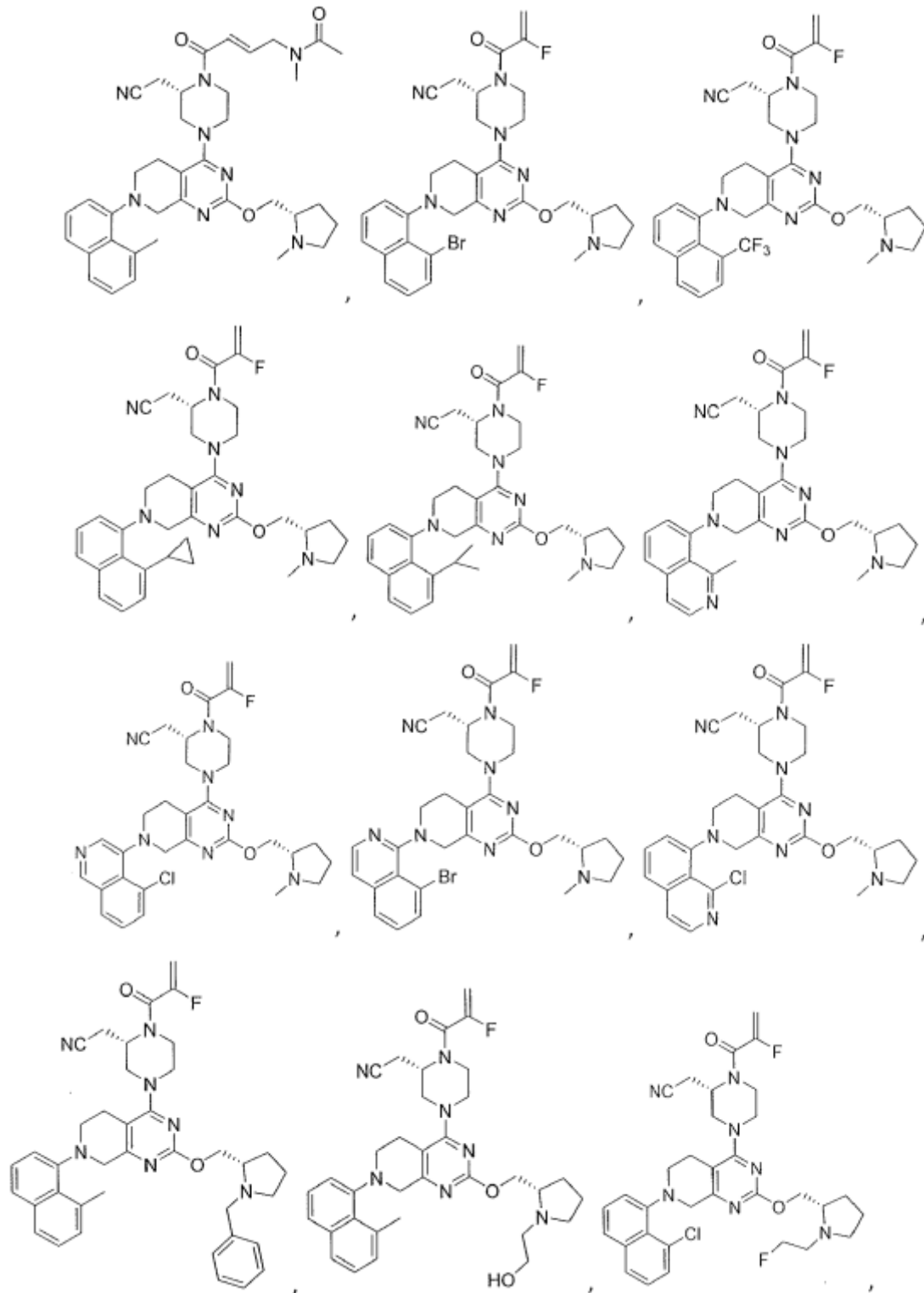


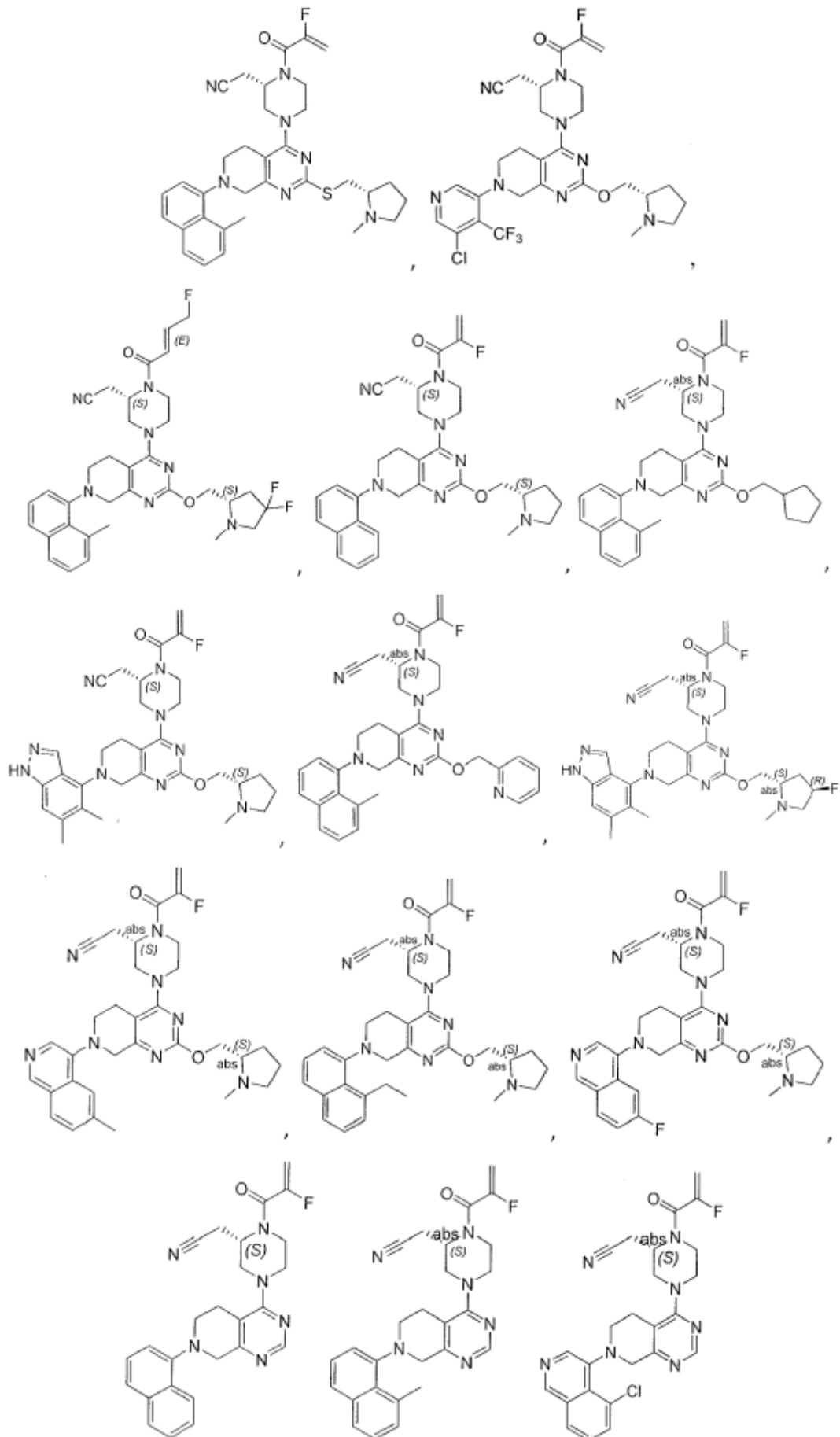


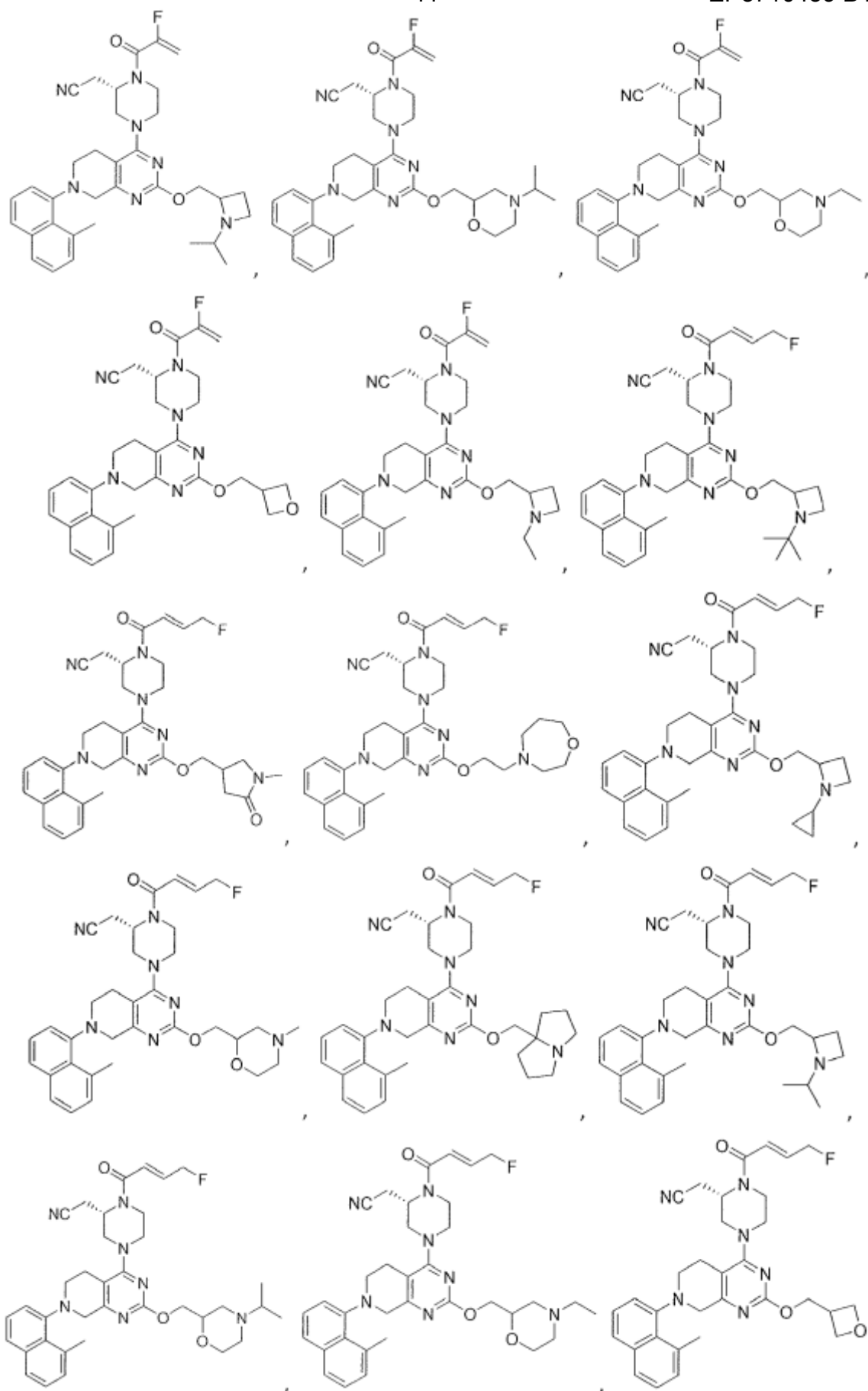


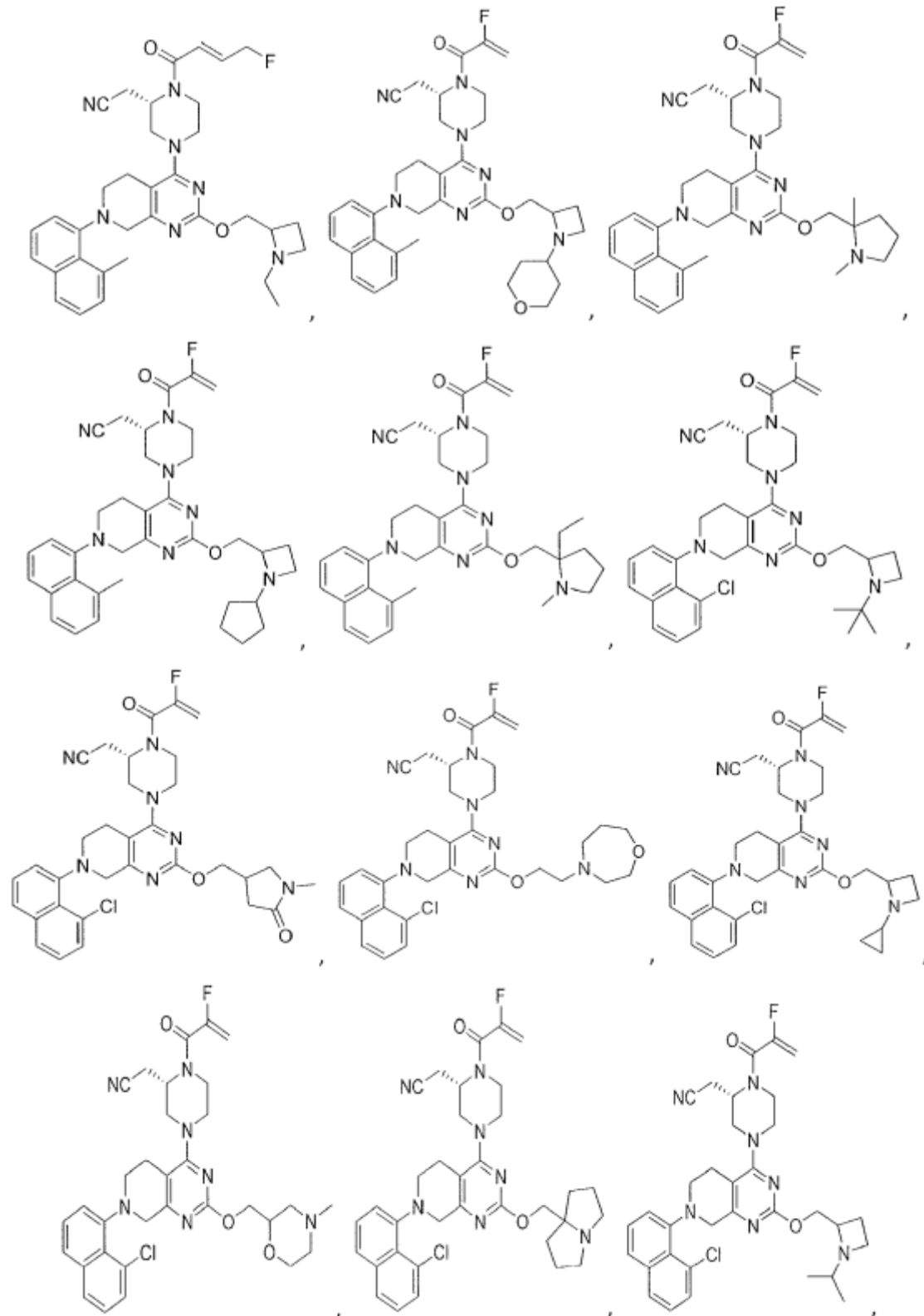


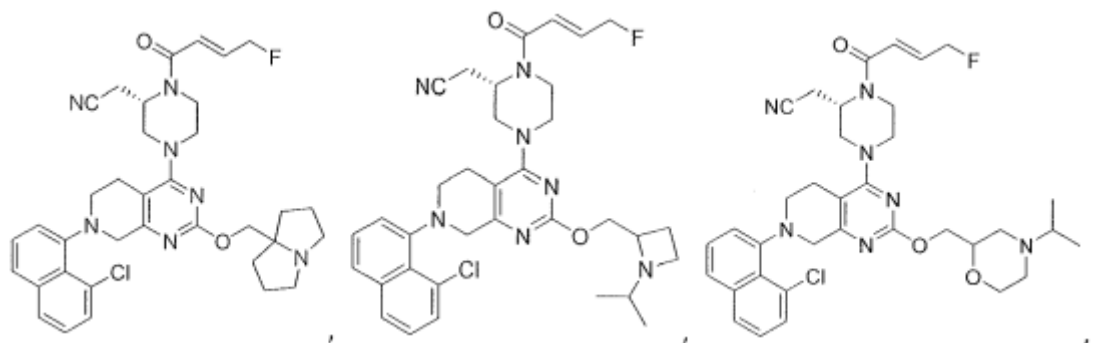
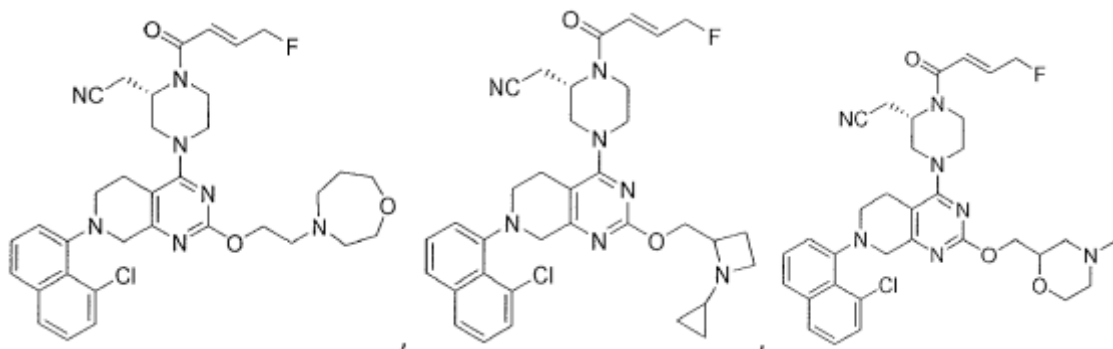
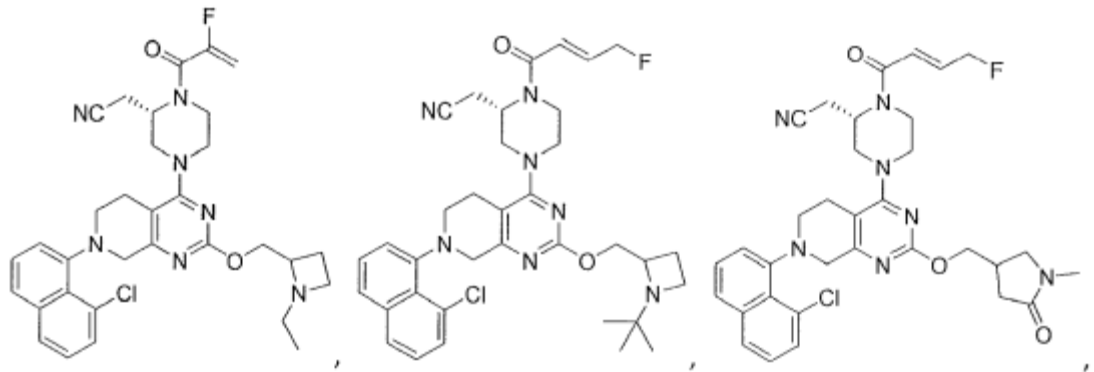
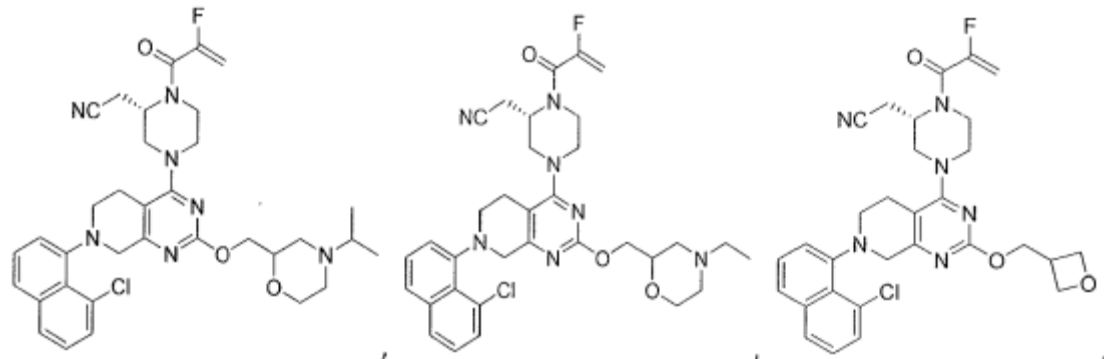


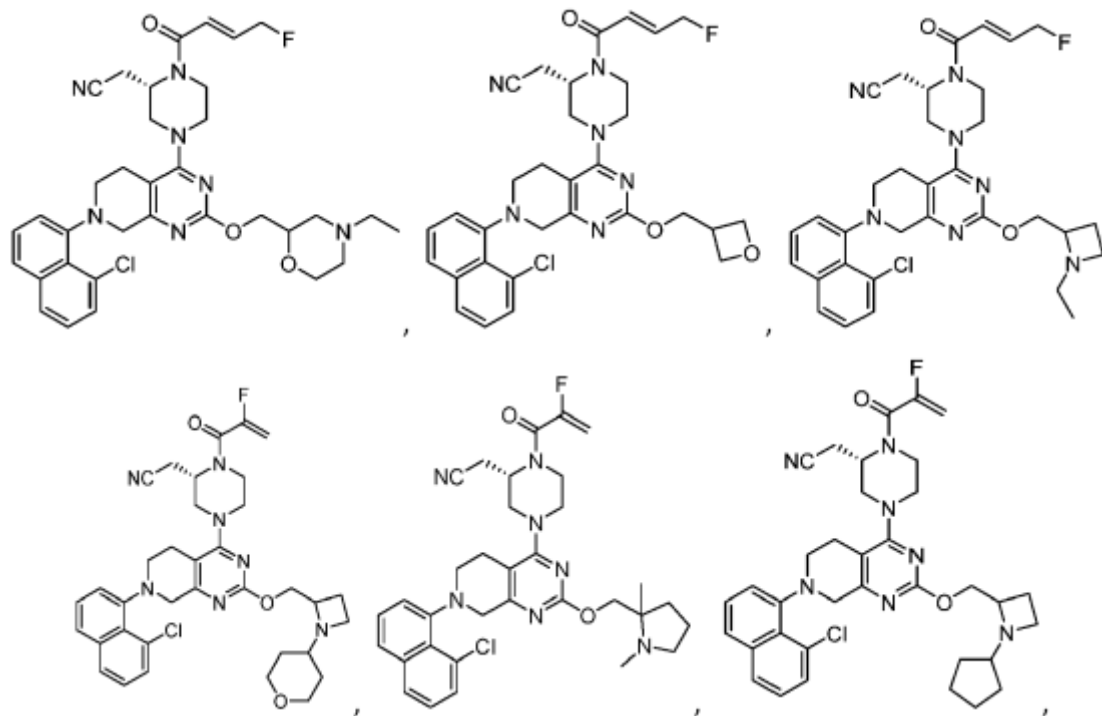




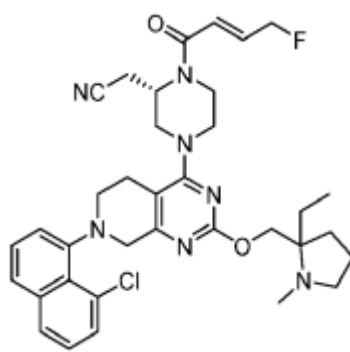








a



nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Sloučeniny vzorce (II), vzorce II-A nebo vzorce II-B mohou být formulovány do farmaceutických kompozic.

Farmaceutické kompozice

V dalším aspektu vynález poskytuje farmaceutické kompozice zahrnující inhibitor KRas G12C podle vynálezu a farmaceuticky přijatelný nosič, pomocnou nebo ředicí látku. Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny jakýmkoli způsobem známým v oboru a mohou být připraveny pro podání jakoukoli cestou, včetně parenterální, perorální, sublingvální, transdermální, topické, intranazální,

intratracheální nebo intrarektální, aniž by výčet byl omezující. v některých provedeních se sloučeniny podle vynálezu podávají intravenózně v nemocničním prostředí. v jednom provedení může být podání perorální cestou.

Vlastnosti nosiče závisí na cestě podání. v tomto dokumentu se termínem „farmaceuticky přijatelný“ rozumí netoxický materiál, který je kompatibilní s biologickým systémem, jako je buňka, buněčná kultura, tkáň nebo organismus, a který nenarušuje účinnost biologické aktivity účinné látky (účinných látek). Kompozice podle vynálezu tedy mohou kromě inhibitoru obsahovat ředicí látky, plnicí látky, soli, puify, stabilizátory, solubilizátory a další materiály známé v oboru. Příprava farmaceuticky přijatelných formulací je popsána např. v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990.

Termín farmaceuticky přijatelná sůl se zde vztahuje na soli, které si zachovávají požadovanou biologickou aktivitu výše uvedených sloučenin a vykazují minimální nebo žádné nežádoucí toxikologické účinky. Mezi příklady takových solí patří mimo jiné adiční soli tvořené anorganickými kyselinami (například kyselinou chlorovodíkovou, hydrobromovou, sírovou, fosforečnou, dusičnou a podobně) a soli tvořené organickými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová, kyselina jablečná, kyselina askorbová, kyselina benzoová, kyselina tříslová, kyselina pamoová, kyselina alginová, kyselina polyglutamová, kyselina naftalensulfonová, kyselina naftalendisulfonová a kyselina polygalakturonová. Sloučeniny mohou být také podávány jako farmaceuticky přijatelné kvartérní soli, které jsou odborníkům v oboru známy a mezi které patří zejména kvartérní amoniová sůl se vzorcem $--NR^+Z^-$, kde R je vodík, alkyl nebo benzyl a Z je protiiont zahrnující chlorid, bromid, jodid, $--O-$ alkyl, toluensulfonát, methylsulfonát, sulfonát, fosfát nebo karboxylát (jako je benzoát, sukcinát, acetát, glykolát, maleát, malát, citrát, tartrát, askorbát, benzoát, cinnamoát, mandeloát, benzyloát a difenylacetát).

Účinná látka je obsažena ve farmaceuticky přijatelném nosiči nebo ředicí látce v množství dostatečném k tomu, aby pacientovi dodala terapeuticky účinné množství, aniž by u něj vyvolala závažné toxické účinky. v jednom provedení je dávka účinné látky pro všechny výše uvedené stavy v rozmezí přibližně 0,01 až 300 mg/kg,

například 0,1 až 100 mg/kg denně, a jako další příklad 0,5 až přibližně 25 mg na kilogram tělesné hmotnosti příjemce denně. Typické lokální dávkování se pohybuje v rozmezí 0,01–3 hm. % ve vhodném nosiči. Rozsah účinného dávkování farmaceuticky přijatelných derivátů lze vypočítat na základě hmotnosti výchozí sloučeniny, která má být podána. Pokud derivát vykazuje aktivitu sám o sobě, lze účinnou dávku odhadnout výše uvedeným způsobem pomocí hmotnosti derivátu nebo jinými způsoby známými odborníkům v oboru.

Farmaceutické kompozice obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze použít v metodách použití popsaných v tomto dokumentu.

Metody použití

V dalším aspektu poskytuje vynález metody inhibice aktivity KRas G12C v buňce zahrnující kontaktování buňky, v níž je požadována inhibice aktivity KRas G12C, s účinným množstvím sloučeniny podle vynálezu, její farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl. Kontakt v tomto aspektu je kontaktování in vitro.

V tomto dokumentu se termín „kontaktování“ vztahuje na spojení indikovaných částí v systému in vitro. Například „kontaktování“ KRas G12C se sloučeninou poskytnutou v tomto dokumentu zahrnuje zavedení sloučeniny poskytnuté v tomto dokumentu do vzorku obsahujícího buněčný nebo purifikovaný přípravek obsahující KRas G12C.

V jednom provedení je buňka, u níž je požadována inhibice aktivity KRas G12C, kontaktována s účinným množstvím sloučeniny podle vynálezu, která negativně moduluje aktivitu KRas G12C. v jiných provedeních lze použít terapeuticky účinné množství farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle vynálezu.

Pomocí negativní modulace aktivity KRas G12C jsou zde popsány metody určeny k inhibici nežádoucí buněčné proliferace, která je důsledkem zvýšené aktivity KRas G12C v buňce. Buňky mohou být kontaktovány s jednou dávkou nebo více dávkami v souladu s určitým léčebným režimem, aby došlo k požadované negativní modulaci KRas G12C. Stupeň kovalentní modifikace KRas G12C lze monitorovat in vitro

pomocí známých metod, včetně metod popsaných v příkladu a níže. Kromě toho lze inhibiční aktivitu příkladných sloučenin v buňkách monitorovat například měřením inhibice aktivity KRas G12C v množství fosforylovaného ERK, včetně sloučenin popsaných v příkladu B níže, aby bylo možné posoudit účinnost léčby, a ošetřující lékař může podle toho upravit dávkování.

V dalším aspektu je poskytnuta sloučenina podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití v metodě léčby rakoviny související s KRas G12C, kde tato metoda zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi s rakovinou, a to samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou nebo ředící látkou, kde je rakovina vybrána ze skupin zahrnujících skupinu SRDEČNÍ: sarkom zahrnující angiosarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom a liposarkom, myxom, rhabdomyom, fibrom, lipom a teratom; PLICNÍ: bronchogenní karcinom zahrnující skvamózní buňky, nediferencovaný malobuněčný karcinom, nediferencovaný velkobuněčný karcinom a adenokarcinom, alveolární bronchiolární karcinom, bronchiální adenom, sarkom, lymfom, chondromatózní hamartom, mezoteliom; GASTROINTESTINÁLNÍ: karcinom jícnu zahrnující spinocelulární karcinom, adenokarcinom, leiomyosarkom a lymfom, karcinom, lymfom a leiomyosarkom žaludku, karcinom slinivky zahrnující duktální adenokarcinom, inzulinom, glukagonom, gastrinom, karcinoidní nádory a vipom, karcinom tenkého střeva zahrnující adenokarcinom, lymfom, karcinoidní nádory, Kaposiho sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, neurofibrom a fibrom, karcinom tlustého střeva zahrnující adenokarcinom, tubulární adenom, vilózní adenom, hamartom a leiomyom; UROGENITÁLNÍ TRAKT: karcinom ledvin zahrnující adenokarcinom, Wilmův nádor / nefroblastom, lymfom a leukémii, karcinom močového měchýře a močové trubice zahrnující spinocelulární karcinom, karcinom přechodných buněk a adenokarcinom, karcinom prostaty zahrnující adenokarcinom a sarkom, karcinom varlat zahrnující seminom, teratom, embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, sarkom, intersticiální karcinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoidní nádory a lipom; JATERNÍ: hepatom / hepatocelulární karcinom, cholangiokarcinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocelulární adenom, hemangiom; ŽLUČOVÝ TRAKT: karcinom žlučníku, ampulární karcinom, cholangiokarcinom; KOSTNÍ: osteogenní sarkom / osteosarkom, fibrosarkom, maligní fibrózní histiocytem, chondrosarkom, Ewingův sarkom, maligní lymfom, retikulární

sarkom, mnohočetný myelom, maligní obrovskobuněčný nádor, chordom, osteochrom / osteokartilaginózní exostóza, benigní chondrom, chondroblastom, chondromyxofibrom, osteoidní osteom a obrovskobuněčné nádory; NERVOVÝ SYSTÉM: lebka zahrnující osteom, hemangiom, granulom, xantom a osteitis deformans, meningy zahrnující meningeom, meningiosarkom a gliomatózu, mozek zahrnující astrocytom, meduloblastom, gliom, ependymom, germinom pinealom, multiformní glioblastom, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom a kongenitální nádory, mícha zahrnující neurofibrom, meningeom, gliom a sarkom); GYNEKOLOGICKÉ: děloha zahrnující karcinom endometria zahrnující serózní cystadenokarcinom, mucinózní cystadenokarcinom a neklasifikovaný karcinom, nádory granulózo-thekálních buněk, Sertoli-Leydigových buněk, dysgerminom a maligní teratom, vulva zahrnující spinocelulární karcinom, intraepiteliální karcinom, adenokarcinom, fibrosarkom a melanom), vagina zahrnující světlobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom, botryoidní sarkom / embryonální rhabdomyosarkom, karcinom vejcovodů; HEMATOLOGICKÉ: karcinom krve zahrnující akutní myeloidní leukémii, chronickou myeloidní leukémii, akutní lymfoblastickou leukémii, chronickou lymfocytární leukémii, myeloproliferativní onemocnění, mnohočetný myelom a myelodysplastický syndrom, Hodgkinovu chorobu, maligní lymfom, neHodgkinský lymfom; KOŽNÍ: maligní melanom, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, Kaposiho sarkom, mateřská znaménka, dysplastické névy, lipom, angiom, dermatofibrom, keloidy, psoriáza; a NADLEDVINKY: neuroblastom.

V jednom provedení je rakovinou spojenou s KRas G12C rakovina plic.

Zde poskytnuté kompozice jsou určeny k léčbě široké škály nádorů, včetně nádorů plic, prostaty, prsu, mozku, kůže, karcinomů děložního čípku, varlat atd. Konkrétněji, mezi nádory, které mohou být léčeny kompozicemi a metodami podle tohoto vynálezu, patří mimo jiné takové typy nádorů, jako jsou astrocytické nádory, karcinomy prsu, děložního hrdla, kolorekta, endometria, jícnu, žaludku, hlavy a krku, hepatocelulární karcinomy, hrtanu, plic, ústní dutiny, vaječnicků, prostaty a štítné žlázy, a sarkomy. Konkrétněji lze pomocí těchto sloučenin léčit tyto skupiny: SRDEČNÍ: sarkom (angiosarkom, fibrosarkom, rhabdomyosarkom, liposarkom), myxom, rhabdomyom, fibrom, lipom a teratom; PLICNÍ: bronchogenní karcinom (spinocelulární, nediferencovaný malobuněčný, nediferencovaný velkobuněčný, adenokarcinom),

alveolární (bronchiolární) karcinom, bronchiální adenom, sarkom, lymfom, chondromatózní hamartom, mezoteliom; GASTROINTESTINÁLNÍ: jícen (spinocelulární karcinom, adenokarcinom, leiomyosarkom, lymfom), žaludek (karcinom, lymfom, leiomyosarkom), slinivka břišní (duktální adenokarcinom, inzulinom, glukagonom, gastrinom, karcinoidní nádory, vipom), tenké střevo (adenokarcinom, lymfom, karcinoidní nádory, Kaposiho sarkom, leiomyom, hemangiom, lipom, neurofibrom, fibrom), tlusté střevo (adenokarcinom, tubulární adenom, vilózní adenom, hamartom, leiomyom); UROGENITÁLNÍ TRAKT: ledviny (adenokarcinom, Wilmův nádor (nefroblastom), lymfom, leukémie), močový měchýř a močová trubice (spinocelulární karcinom, karcinom přechodných buněk, adenokarcinom), prostata (adenokarcinom, sarkom), varlata (seminom, teratom, embryonální karcinom, teratokarcinom, choriokarcinom, sarkom, intersticiální karcinom, fibrom, fibroadenom, adenomatoidní nádory, lipom); JATERNÍ: hepatom (hepatocelulární karcinom), cholangiokarcinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocelulární adenom, hemangiom; ŽLUČOVÝ TRAKT: karcinom žlučníku, ampulární karcinom, cholangiokarcinom; KOSTNÍ: osteogenní sarkom (osteosarkom), fibrosarkom, maligní fibrózní histiocyty, chondrosarkom, Ewingův sarkom, maligní lymfom (sarkom retikulárních buněk), mnohočetný myelom, maligní obrovskobuněčný nádor, chordom, osteochromom (osteokartilaginózní exostóza), benigní chondrom, chondroblastom, chondromyxofibrom, osteoidní osteom a obrovskobuněčné nádory; NERVOVÝ SYSTÉM: karcinom lebky (osteom, hemangiom, granulom, xantom, osteitis deformans), meningy (meningiom, meningiosarkom, gliomatóza), mozek (astrocytom, meduloblastom, gliom, ependymom, germinom (pinealom), multiforní glioblastom, oligodendrogliom, schwannom, retinoblastom, kongenitální nádory), míšní neurofibrom, meningeom, gliom, sarkom); GYNEKOLOGICKÉ: děloha (karcinom endometria), děložní čípek (karcinom děložního hrdla, přednádorová dysplazie děložního hrdla), vaječníky (karcinom vaječníků (serózní cystadenokarcinom, mucinózní cystadenokarcinom, neklasifikovaný karcinom), nádory buněk granulózy, nádory ze Sertoli-Leydigových buněk, dysgerminom, maligní teratom), vulva (spinocelulární karcinom, intraepiteliální karcinom, adenokarcinom, fibrosarkom, melanom), pochva (světlobuněčný karcinom, spinocelulární karcinom, botryoidní sarkom (embryonální rhabdomyosarkom), vejcovody (karcinom); HEMATOLOGICKÉ: karcinom krve (myeloidní leukémie (akutní a chronická), akutní lymfoblastická leukémie, chronická lymfocytární leukémie, myeloproliferativní

onemocnění, mnohočetný myelom, myelodysplastický syndrom), Hodgkinova choroba, nehodgkinský lymfom (maligní lymfom); KOŽNÍ: maligní melanom, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, Kaposiho sarkom, mateřská znaménka, dysplastické névy, lipom, angiom, dermatofibrom, keloidy, psoriáza; a NADLEDVINKY: neuroblastom. v některých provedeních se jedná o nemalobuněčný karcinom plic.

Koncentrace a cesta podání pacientovi se liší v závislosti na léčeném nádorovém onemocnění. Sloučeniny, jejich farmaceuticky přijatelné soli a farmaceutické kompozice zahrnující tyto sloučeniny a soli mohou být také podávány společně s jinými antineoplastickými sloučeninami, např. pro chemoterapií, nebo použity v kombinaci s jinými léčebnými postupy, např. ozařováním nebo chirurgickým zákrokem, a to buď jako adjuvans před operací, nebo po operaci.

Sloučeniny pro použití k léčbě rakoviny spojené s KRas G12C mohou také zahrnovat (a) určení, že rakovina je spojena s mutací KRas G12C (např. rakovina spojená s KRas G12C) (např. určení pomocí testu nebo sady schválené regulační agenturou, např. FDA); a (b) podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelné soli nebo její farmaceutické kompozice pacientovi.

Odborník v oboru si je vědom, že testy in vivo i in vitro s použitím vhodných, známých a obecně uznávaných buněčných a/nebo zvířecích modelů předpovídají schopnost testované sloučeniny léčit nebo předcházet danému onemocnění.

Odborník v oboru si je dále vědom, že klinické testy na lidech, včetně prvních zkoušek na lidech, zkoušek dávkování a účinnosti na zdravých pacientech a/nebo pacientech trpících danou poruchou, lze provádět podle metod dobře známých v klinické a lékařské praxi.

Reakční schémata a příklady

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze připravit z komerčně dostupných činidel pomocí zde popsaných syntetických metod a reakčních schémat

nebo pomocí jiných činidel a konvenčních metod, které jsou odborníkům v oboru dobře známy.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze například připravit podle obecných reakčních schémat I a II.

Obecná reakční schémata

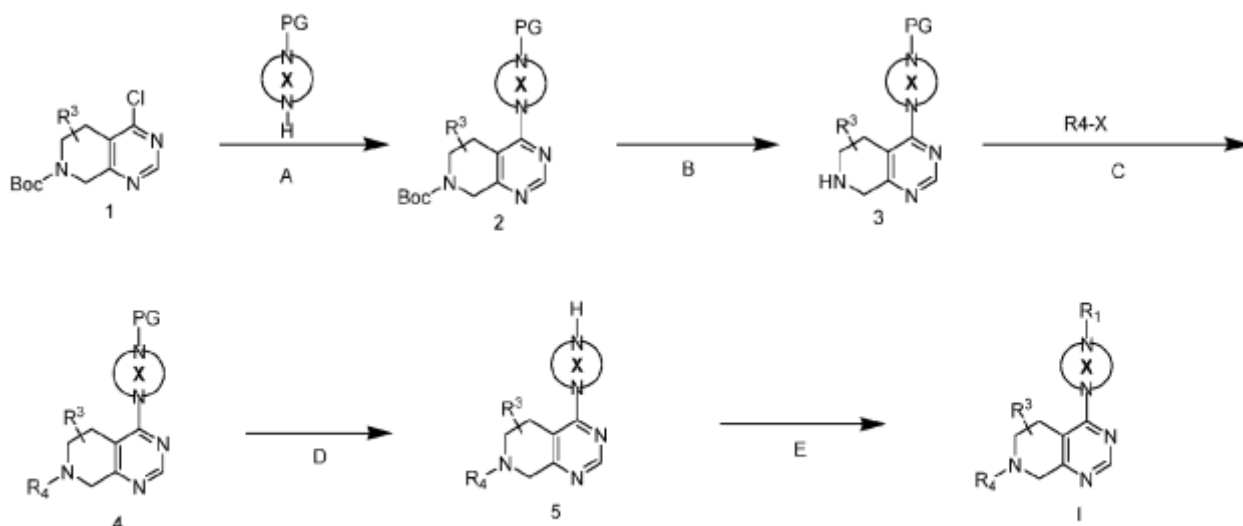
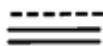


SCHÉMA I

V kroku a se vhodně funkcionalizovaný dihydropyridopyrimidin (1) spojí s heterocyklem obsahujícím jednu nukleofilní aminovou formu, přičemž druhá je vázána na ochrannou skupinu tak, aby vznikla sloučenina (2). Toto spojení probíhá v rozpouštědle, jako je dichlormethan, za přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo Hunigova báze. v kroku B se za podmínek známých v oboru, například pomocí kyseliny trifluorctové v rozpouštědle, jako je dichlormethan, odstraní skupina Boc ze sloučeniny (2), čímž vznikne sloučenina (3). v kroku C se zavede substituent R⁴ s palladiovou vazbou za použití vhodného funkcionalizovaného arylového nebo heteroarylového systému, například aryltriflanu, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako je Pd₂DBA₃/Xantphos, v rozpouštědle, například v toluenu, s bází, jako je terc-butoxid sodný, za vzniku sloučeniny (4). v kroku D se odstraní ochranná skupina kruhu X sloučeniny (4), například hydrogenolýzou pomocí Pd/C v přítomnosti H₂ v polárním rozpouštědle, jako je EtOH/THF, za vzniku sloučeniny (5). v posledním kroku E se zavádí R¹ například působením chloridu kyseliny se vzorcem Cl-C(O)C(R^A)



$C(R^B)_p$ nebo anhydridu se vzorcem $C(R^B)_p$



$C(R^A)C(O)OC(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde R^A , R^B a p jsou definovány výše

R^4 bude rovněž obsahovat ochrannou skupinu, kterou lze v dalším kroku syntetické sekvence odstranit.

Sloučeniny (1), (2), (3), (4) a (5), jak jsou uvedeny a popsány výše pro schéma I, jsou použitelné jako meziproducty pro přípravu sloučenin podle vynálezu.

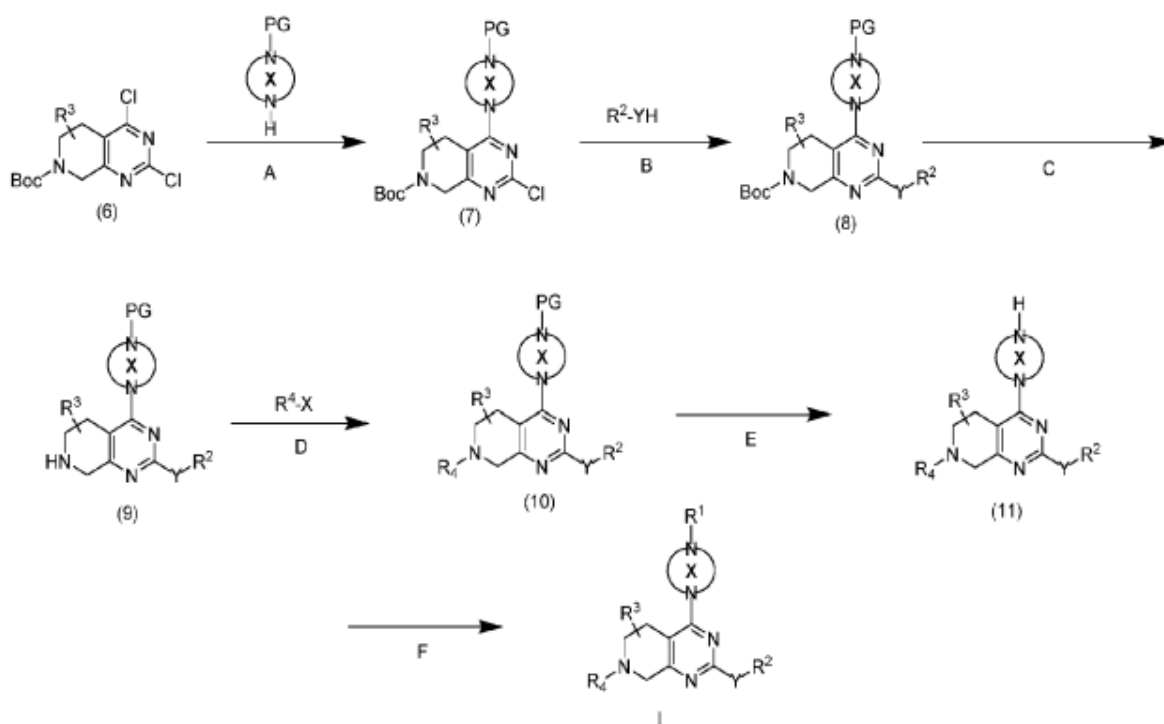
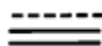


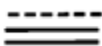
SCHÉMA II

V kroku a se vhodně funkcionalizovaný dihydropyridopyrimidin (6) spojí s heterocyklem obsahujícím jednu nukleofilní aminovou formu, přičemž druhá je vázána na ochrannou skupinu tak, aby vznikla sloučenina (7). Toto spojení probíhá v rozpouštědle, jako je dichlormethan, za přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo Hunigova báze. v kroku B se substituent -Y-R^2 zavede substitucí chloru nukleofilem, jako je (S)-1-(dimethylamino)propan-2-ol v polárním rozpouštědle, například

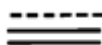
v dioxanu, za vzniku sloučeniny (8). v kroku C se skupina Boc odstraní za podmínek známých v oboru, např. pomocí kyseliny trifluorctové v rozpouštědle, jako je dichlormethan, za vzniku sloučeniny (9). v kroku D se zavede substituent R^4 s palladiovou vazbou za použití vhodného funkcionalizovaného arylového nebo heteroarylového systému, například aryltriflanu, v přítomnosti palladiového katalyzátoru, jako je $Pd_2DBA_3/BINAP$ v rozpouštědle, jako je toluen, s bází, jako je terc-butoxid sodný, za vzniku sloučeniny (10). v kroku E se odstraní ochranná skupina kruhu X, například hydrogenolýzou pomocí Pd/C v přítomnosti H_2 v polárním rozpouštědle, jako je EtOH/THF, za vzniku sloučeniny (11). v posledním kroku F se zavede R^1 za účelem získání sloučeniny podle vynálezu, například působením chloridu kyseliny se vzorcem $Cl-C(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$ nebo anhydridu se vzorcem $C(R^B)_p$



$C(R^A)C(O)OC(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde R^A , R^B a p jsou definovány výše. v některých případech mohou formy R^4 a R^2 obsahovat také ochranné skupiny, které mohou být v dalším kroku syntetické sekvence odstraněny.

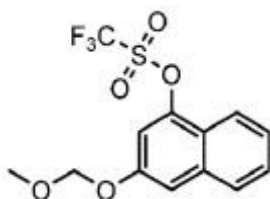
Sloučeniny (6), (7), (8), (9), (10) a (11), jak jsou uvedeny a popsány výše pro schéma 2, jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou mít jedno nebo více chirálních center a mohou být syntetizovány jako stereoizomerní směsi, izomery shodného složení, které se liší uspořádáním atomů v prostoru. Sloučeniny lze použít jako směsi nebo lze jednotlivé složky/izomery oddělit pomocí komerčně dostupných činidel a běžných metod izolace stereoizomerů a enantiomerů, které jsou odborníkům v oboru dobře známy, např. pomocí chirálních chromatografických HPLC kolon CHIRALPAK® (Sigma-Aldrich) nebo CHIRALCEL® (Diacel Corp) podle pokynů výrobce.

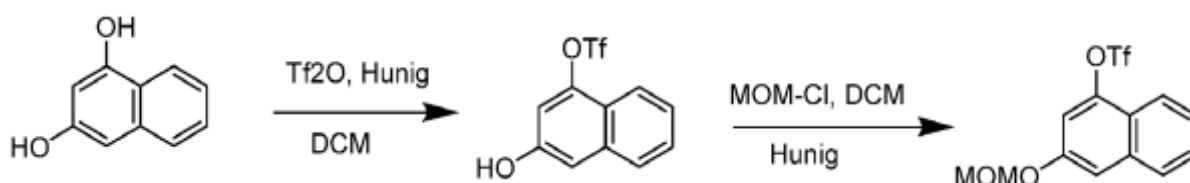
Alternativně lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu syntetizovat za použití opticky čistých chirálních činidel a meziproductů k přípravě jednotlivých izomerů nebo enantiomerů. Pokud není uvedeno jinak, všechny chirální (enantiomerní a diastereomerní) a racemické formy jsou zahrnuty v rozsahu vynálezu. Pokud uvedeno jinak, kdykoli se ve specifikaci, včetně nároků, zmiňují sloučeniny, rozumí se pod pojmem „sloučenina“ všechny její chirální (enantiomerní a diastereomerní) a racemické formy.

Následující příklady slouží k dalšímu znázornění některých provedení vynálezu a neomezují rozsah vynálezu. Sloučeniny spadající do rozsahu vzorce (II) jsou sloučeniny podle vynálezu. Všechny ostatní sloučeniny jsou referenční sloučeniny.

Meziprodukt 1



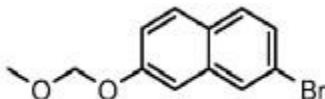
3-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl trifluormethansulfonát



3-hydroxynaphthalen-1-yl trifluormethansulfonát (13,101 g, 44,831 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (100 ml) a míchán při 0 °C. K tomuto roztoku byl přidán chlor(methoxy)methan (3,7456 ml, 49,315 mmol) a Hunigova báze (11,745 ml, 67,247 mmol). Reakce byla míchána při 0 °C po dobu 4 hodin. Reakce byla rozdělena pomocí 1M HCl a promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad síranem hořečnatým a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrovaný materiál byl vložen do 120g silikagelové kolony RediSep Gold® s dichlormethanem a přečištěn normální fázovou chromatografií (CombiFlash®, 0–20% ethylacetát/hexany jako eluent) za vzniku 3-

(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethanosulfonátu (11,785 g, 35,045 mmol, výtěžek 78,171 %).

Meziprodukt 2

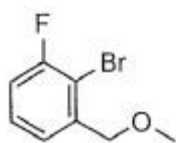


2-brom-7-(methoxymethoxy)naftalen

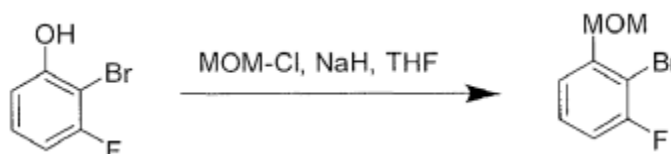


K roztoku 7-bromnaftalen-2-olu (2,0 g, 9,0 mmol) v dimethylacetamidu (40 ml) byl přidán chlor(methoxy)methan (1,4 g, 18 mmol) a uhličitán cesný (5,8 g, 18 mmol) a reakční směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě. Reakce byla zředěna vodou a vodná vrstva promyta ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy byly promyty vodou a solným roztokem, vysušeny nad síranem hořečnatým a zkoncentrovány ve vakuu. Surový materiál byl přečištěn normální fázovou chromatografií za použití 5–50% ethylacetátu/hexanů jako eluentu za vzniku 2-brom-7-(methoxymethoxy)naftalenu (1,0 g, 3,7 mmol, výtěžek 42 %).

Meziprodukt 3



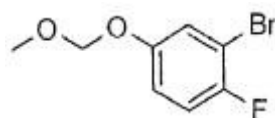
2-brom-1-fluor-3-(methoxymethyl)benzen



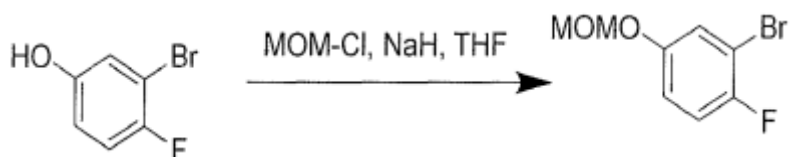
K míchanému roztoku 2-brom-3-fluorfenolu (1422 mg, 7,445 mmol) ve 22 ml tetrahydrofuranu při pokojové teplotě v dusíkové atmosféře byl přidán NaH (327,6 mg, 8,190 mmol) v čisté formě po částech. Po 15 minutách se vytvořil roztok.

Chlor(methoxy)methan (678,6 μ l, 8,934 mmol) byl přidán injekční stříkačkou. Po 2 hodinách míchání byla reakce zastavena nasyceným roztokem chloridu amonného a poté rozdělena mezi ethylacetát (30 ml) a vodu (30 ml). Kombinované organické vrstvy byly izolovány, promyty solankou, vysušeny nad mgSO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány. Surový produkt byl vložen v minimálním množství dichlormethanu na 40g kolonu RediSep[®], předem navlhčenou hexany, a eluován gradientem ethylacetátu/hexanů (0 % až 20 % ethylacetátu). Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zkoncentrovány, čímž byl získán produkt ve formě čirého oleje (1,45 g, 83 %).

Meziprodukt 4

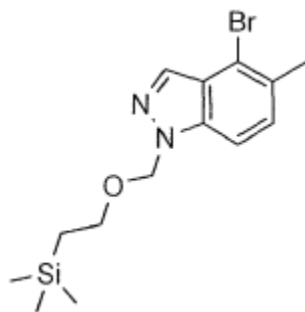


2-brom-1-fluor-4-(methoxymethoxy)benzen

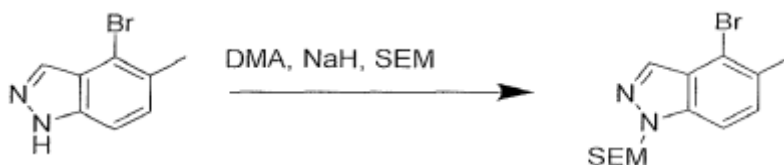


K míchanému roztoku 3-brom-4-fluorfenolu (327 mg, 1,71 mmol) v 5,1 ml tetrahydrofuranu při pokojové teplotě v dusíkové atmosféře byl přidán NaH (75,3 mg, 1,88 mmol) v čisté formě po částech. Po 15 minutách se vytvořil roztok. chlor(methoxy)methan (156 μ l, 2,05 mmol) byl přidán injekční stříkačkou. Po 2 hodinách míchání byla reakce zastavena nasyceným roztokem chloridu amonného a rozdělena mezi ethylacetát a vodu. Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány. Surový produkt byl vložen v minimálním množství dichlormethanu do 24g kolony RediSep[®] předem navlhčenou hexany, a eluován gradientem ethylacetátu/hexany (0 % až 20 % ethylacetátu). Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zkoncentrovány, čímž byl získán produkt ve formě čirého oleje (120 mg, 29,8 %)

Meziprodukt 5

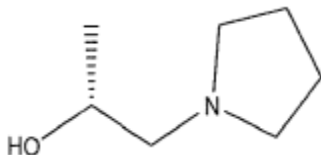


4-brom-5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol



K roztoku 4-brom-5-methyl-1H-indazolu (0,7 g, 3,3 mmol) v dimethylacetamidu (30 ml) ochlazeném na 0 °C byl po částech přidán NaH (0,19 g, 4,6 mol) a reakční směs byla probublána dusíkem. Reakce byla míchána 20 minut a poté byl přidán (2-(chloromethoxy)ethyl)trimethylsilan (0,83 g, 5,0 mmol) a reakce byla míchána 2 hodiny při zahřátí na pokojovou teplotu. Reakce byla ukončena přelitím do vody a vodná vrstva byla extrahována do ethylacetátu. Kombinované organické vrstvy byly promyty vodou a solným roztokem, vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Surový materiál byl přečištěn chromatografií za použití 10–50% ethylacetátu/hexanů jako eluentu, čímž vznikl 4-brom-5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol (0,87 g, 79 %).

Meziprodukt 6

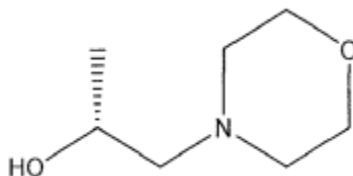


(R)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-ol

V uzavřené zkumavce byl R-(+)-propylenoxid (3,69 ml, 52,7 mmol) ochlazen na -78 °C a poté několik minut proplachován bezvodým dimethylaminem. Reakční směs se zahřívala na 70 °C po dobu 16 hodin. Reakce byla ochlazená

a koncentrována ve vakuu po dobu 20 minut za vzniku (R)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-olu (5,35 g, 41,4 mmol, výtěžek 98,2 %).

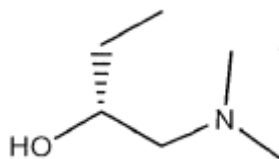
Meziprodukt 7



(R)-1-morfolinopropan-2-ol

V uzavřené zkumavce se R-(+)-propylenoxid (2,111 ml, 30,13 mmol) a morfolin (1,490 ml, 17,22 mmol) zahřívaly na 70 °C po dobu 20 hodin. Reakce byla ochlazená a zkoncentrována ve vakuu za vzniku (R)-1-morfolinopropan-2-olu (2,47 g, 17,01 mmol, výtěžek 98,80 %).

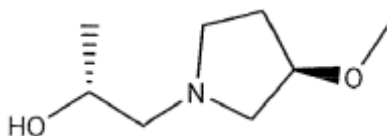
Meziprodukt 8



(R)-1-(dimethylamino)butan-2-ol

V uzavřené zkumavce se R-(+)-propylenoxid (4,00 g, 55,5 mmol) a dimethylamin (1,00 g, 22,2 mmol) zahřívaly na 65 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazená a zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12 % MeOH v DCM) za vzniku (R)-1-(dimethylamino)butan-2-olu (1,38 g, 11,8 mmol, výtěžek 53,1 %).

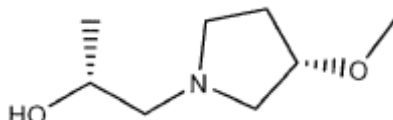
Meziprodukt 9



(R)-1-((R)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-ol

V uzavřené zkumavce se (R)-3-methoxypyrrolidin hydrochlorid (1,00 g, 7,27 mmol), TEA (2,03 ml, 14,5 mmol) a R-(+)-propylenoxid (1,27 ml, 18,2 mmol) zahřívaly na 65 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazena a zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12 % MeOH v DCM) za vzniku (R)-1-((R)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-olu (775 mg, 4,87 mmol, výtěžek 67,0 %).

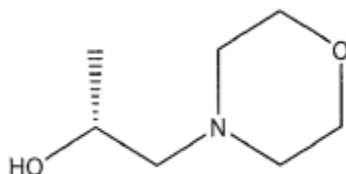
Meziprodukt 10



(R)-1-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-ol

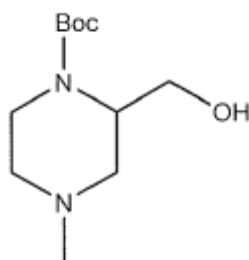
V uzavřené zkumavce se (S)-3-methoxypyrrolidin hydrochlorid (1,00 g, 7,27 mmol), TEA (2,03 ml, 14,5 mmol) a R-(+)-propylenoxid (1,27 ml, 18,2 mmol) zahřívaly na 65 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazena a zkoncentrována ve vakuu. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12 % MeOH v DCM) za vzniku (R)-1-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-olu (781 mg, 4,90 mmol, výtěžek 67,5 %)

Meziprodukt 11



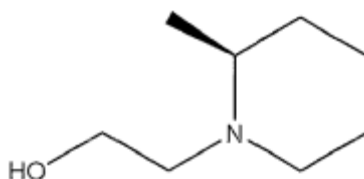
(R)-1-((S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-ol

V uzavřené zkumavce se R-(+)-propylenoxid (0,609 ml, 8,69 mmol) a (S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)pyrrolidin (1,00 g, 4,97 mmol) zahřívaly na 70 °C po dobu 20 hodin. Reakce byla ochlazena a zkoncentrována ve vakuu za vzniku (R)-1-((S)-3-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-olu (1,29 g, 4,20 mmol, výtěžek 84,6 %).

Meziprodukt 12

tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylát

K suspenzi chloridu lithného (246 mg, 5,81 mmol) a borohydridu lithného (126 mg, 5,81 mmol) v ethanolu (9 ml) při 0 °C v dusíkové atmosféře byl po kapkách přidán roztok 1-(tert-butyl)2-methyl 4-methylpiperazin-1,2-dikarboxylátu (750 mg, 2,90 mmol) v suchém THF (6 ml). Reakce byla míchána přes noc za vzniku bílé sraženiny. Sraženina byla zfiltrována a promyta ethanolem. Spojený filtrát a organické extrakty byly zkoncentrovány za vzniku bílého zbytku, který byl extrahován ethylacetátem. Kombinované organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušeny nad síranem sodným a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií s isokratickou elucí 10% MeOH v DCM s 0,2% NH₄OH za vzniku tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylátu (104 mg, 0,452 mmol, výtěžek 15,6 %).

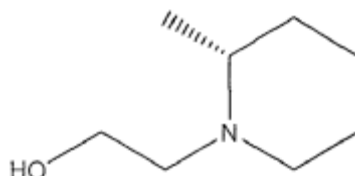
Meziprodukt 13

(S)-2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Směs (S)-2-methylpiperidinu (100 mg, 1,01 mmol), 2-bromethanolu (78 µl, 139 mg, 1,11 mmol, 1,1 eq.), jodidu sodného (151 mg, 1 eq.), uhličitanu draselného (418 mg, 3 eq.) a acetonitrilu (1 ml) ve 4ml lahvičce byla probublána dusíkem, uzavřena a míchána při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Reakční směs byla rozdělena mezi diethylether (15 ml) a vodu (2 ml). Vrstva etheru byla promyta solným roztokem (2 ml), okyselena TFA a sušena ve vysokém vakuu po dobu 2 dnů. Zbytek byl promyt

etherem (3 ml), zředěn vodou (0,5 ml) a bazifikován 10M NaOH (0,2 ml). Vrstvy byly odděleny a horní vrstva byla pečlivě vysušena nad NaOH. Roztok etheru byl odpařen v dusíkové atmosféře a byl získán surový (S)-2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-ol (100 mg, 0,698 mmol, výtěžek 69,24 %) jako bezbarvý olej.

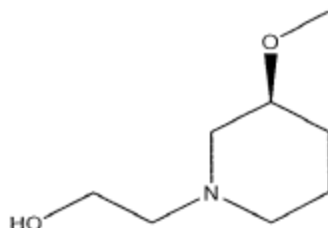
Meziprodukt 14



(R)-2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody meziproduktu 13 s použitím (R)-2-methylpiperidinu (99 mg, 1 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

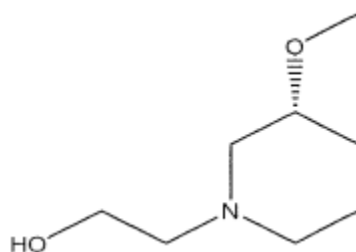
Meziprodukt 15



(S)-2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody meziproduktu 13 s použitím (S)-3-methoxypiperidinu (173 mg, 1,50 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

Meziprodukt 16

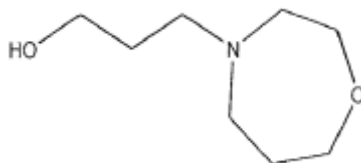


(R)-2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody 62 meziprojektu 13 s použitím EP3710439 B1

R-3-methoxypiperidinu (173 mg, 1,50 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

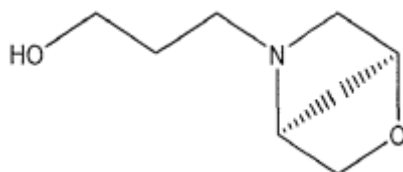
Meziprodukt 17



3-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-ol

Do lahvičky byl přidán homomorfolin (0,250 g, 2,472 mmol), acetonitril (4,943 ml, 2,472 mmol) a 3-brom-1-propanol (0,2459 ml, 2,719 mmol). Byl přidán uhličitan draselný (0,6832 g, 4,943 mmol) a směs byla zahřáta na 50 °C a míchána 6 hodin. Směs byla ochlazená na teplotu okolí, zředěna DCM, zfiltrována a zachycené pevné látky byly promyty DCM. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a surový olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (Biotage Isolera, 12g Isco RediSep Gold, 10–20% MeOH/DCM s 0,2% NH₄OH) za vzniku 3-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-olu (0,272 g, 1,708 mmol) jako bezbarvého oleje.

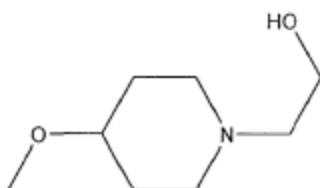
Meziprodukt 18



3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol

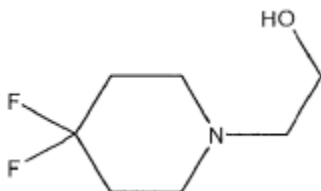
Syntetizováno podle metody meziprojektu 17, s použitím (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanu (0,250 g, 2,522 mmol) místo homomorfolinu.

Meziprodukt 19



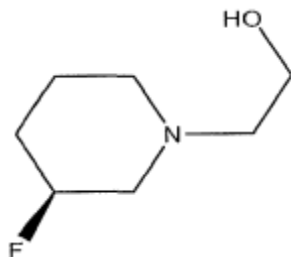
2-(4-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody meziproduktu 13 s použitím 4-methoxypiperidinu (173 mg, 1,50 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

Meziprodukt 20

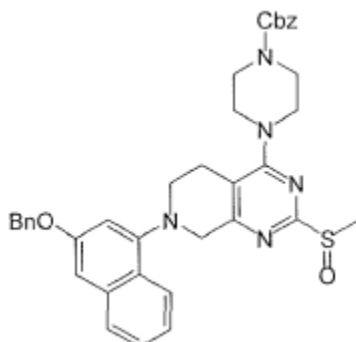
2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody meziproduktu 13 s použitím 4,4-difluoropiperidin hydrochloridu (173 mg, 1,50 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

Meziprodukt 21

(S)-2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethan-1-ol

Syntetizováno podle metody meziproduktu 13 s použitím S-3-fluoropiperidin hydrochloridu (209 mg, 1,50 mmol) místo (S)-2-methylpiperidinu.

Meziprodukt 22

Benzyl-4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(methylsulfinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát

Krok A: terc-butyl 4-hydroxy-2-(methylthio)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: K míchanému roztoku 1-terc-butyl 4-ethyl 3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylátu (50,0 g, 184 mmol, 1,00 eq) v MeOH (1,00 l) při 25 °C v dusíkové atmosféře byl přidán NaOMe (49,8 g, 921 mmol, 5,00 eq) a následně 2-methylisothiomočovina (62,4 g, 331 mmol, 1,80 eq, H₂SO₄) ve formě pevné látky. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla upravena na pH 5 pomocí HCl (2 M) a směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za účelem odstranění MeOH. Zbytek byl suspendován v 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody a rychle míchán. Suspenze byla zfiltrována a bílá pevná látka byla odebrána. Filtrát byl oddělen a organická vrstva byla promyta vodou (1×300 ml) a solankou (1×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly izolovány, vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za vzniku *terc*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 138 mmol, 75,4% výtěžek, 81,0% čistota) ve formě bílé pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. **ESI MS** m/z 298,2 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchané suspenzi *terc*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-577-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 171 mmol, 1,00 eq) v DCM (500 ml) při 0 °C byl přidán DIEA (44,3 g, 343 mmol, 59,9 ml, 2,00 eq), následovaný trifluormethansulfonanhydridem (72,6 g, 257 mmol, 42,4 ml, 1,50 eq) v dusíkové atmosféře. Okamžitě se vytvořil hnědý roztok. Po 16 hodinách míchání při 25 °C byla reakce zkoncentrována za vzniku hnědého oleje. Hnědý olej byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1 : 0 až 10 : 1) za vzniku *terc*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (46,0 g, 107 mmol, 62,4% výtěžek) jako žluté pevné látky **ESI MS** m/z 430,2 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchanému roztoku *terc*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (46,0 g, 107 mmol, 1,00 eq) v DMF (500 ml) byl přidán DIEA (27,7 g,

214 mmol, 37,4 ml, 2,00 eq) a následně benzyl-piperazin-1-karboxylát (25,9 g, 117 mmol, 22,7 ml, 1,10 eq). Reakce byla zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře dusíku. Reakční směs byla přelita do ethylacetátu (300 ml), promyta H₂O (3×300 ml) a solankou (200 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1 : 0 až 5 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 96,9 mmol, výtěžek 90,5 %, čistota 92,0 %) jako bílá pevná látka **ESI MS** m/z 500,3 [M+H]⁺.

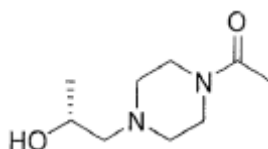
Krok D: Benzyl 4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl) piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (25,0 g, 50,0 mmol, 1,00 eq) v DCM (50,0 ml) byl přidán TFA (85,6 g, 750 mmol, 55,6 ml, 15,0 eq). Po 1 hodině míchání při 25 °C byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn v 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody a rychle míchán. Směs byla upravena na pH 8 pomocí Na₂CO₃. Organická vrstva byla promyta vodou (1×300 ml) a solankou (1×200 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku benzyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl) piperazin-1-karboxylátu (19,0 g, 46,6 mmol, 93,2% výtěžek, 98,0% čistota) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 400,2 [M+H]⁺.

Krok E: Benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (16,3 g, 52,1 mmol, 1,30 eq), benzyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16,0 g, 40,1 mmol, 1,00 eq), Cs₂CO₃ (32,6 g, 100 mmol, 2,50 eq), Pd₂(dba)₃ (5,50 g, 6,01 mmol, 0,15 eq) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyly (RuPhos) (3,74 g, 8,01 mmol, 0,20 eq) v dioxanu (300 ml) byla 3× odplyněna a probublána dusíkem. Směs byla míchána při 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zchlazena přidáním vody (200 ml) při 0 °C a extrahována ethylacetátem (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×150 ml), vysušeny

nad Na₂SO₄, zfiltrvány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 10/1 až 5/1) za vzniku benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (16,0 g, 22,8 mmol, výtěžek 56,9 %, čistota 90,0 %) jako žluté pevné látky. **ESI MS** m/z 632,5 [M+H]⁺.

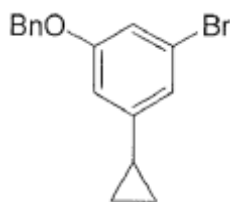
Krok F: Benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: k míchanému roztoku benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (8,00 g, 12,7 mmol, 1,00 eq) v DCM (200 ml) byl přidán *m*-CPBA (2,73 g, 12,7 mmol, čistota 80,0 %, 1,00 eq) při 0 °C v dusíkové atmosféře. Po 2 hodinách míchání při 0 °C v atmosféře dusíku byla reakční směs zchlazena přidáním Na₂S₂O₃ (100 ml) při 0 °C, zředěna vodou (100 ml) a extrahována DCM (200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 1/0 až 10/1) za vzniku benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (3,50 g, 4,92 mmol, výtěžek 38,8 %, čistota 91,0 %) jako žluté pevné látky. **ESI MS** m/z 648,5 [M+H]⁺.

Meziprodukt 23



(*R*)-1-(4-(2-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)ethan-1-on

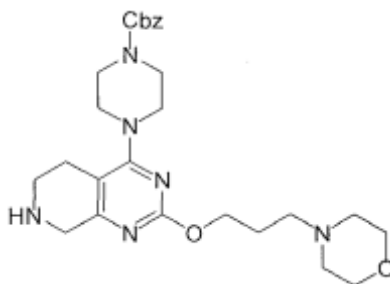
Krok A: 1-[4-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]piperazin-1-yl]ethanon: (2*R*)-2-methyloxiran (1,00 g, 17,2 mmol, 1,20 ml, 1,00 eq) a 1-piperazin-1-ylethanon (8,00 g, 62,4 mmol, 3,62 eq) byly odebrány do mikrovlnné zkumavky. Uzavřená zkumavka byla zahřívána při 150 °C po dobu 1 hodiny v mikrovlnném zařízení. Směs byla rozpuštěna v DCM (80,0 ml), byl přidán (Boc)₂O (3,62 eq, 13,6 g) a směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (DCM/MeOH 100/1 až 10/1) za vzniku 1-[4-[(2*R*)-2-hydroxypropyl]piperazin-1-yl]ethanonu (3,80 g, 13,5 mmol, 78,2% výtěžek, 66,0% čistota) jako žlutého oleje.

Meziprodukt 24

1-(benzyloxy)-3-brom-5-cyklopropylbenzen

Krok A: 1-benzyloxy-3,5-dibrombenzen: Ke směsi 3,5-dibromfenolu (1,50 g, 5,95 mmol, 1,00 eq) a K_2CO_3 (2,47 g, 17,9 mmol, 3,00 eq) v MeCN (30,0 ml) byl přidán benzylbromid (1,07 g, 6,25 mmol, 742 μ l, 1,05 eq), reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 1 : 1), čímž vznikl 1-benzyloxy-3,5-dibrombenzen (1,60 g, 4,68 mmol, výtěžek 78,6 %) jako bezbarvý olej.

Krok B: 1-benzyloxy-3-brom-5-cyklopropylbenzen: Ke směsi 1-benzyloxy-3,5-dibrombenzenu (1,20 g, 3,51 mmol, 1,00 eq) a kyseliny cyklopropylboronové (392 mg, 4,56 mmol, 1,30 eq) v H_2O (4,00 ml) a dioxanu (20,0 ml) byl přidán $Pd(dppf)Cl_2$ (513 mg, 702 μ mol, 0,20 eq) a Cs_2CO_3 (2,29 g, 7,02 mmol, 2,00 eq). Reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin pod N_2 . Reakční směs byla přidána do vody (20 ml) a extrahována ethylacetátem (2×15 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 1 : 1), čímž vznikl 1-benzyloxy-3-brom-5-cyklopropylbenzen (270 mg, 890 μ mol, výtěžek 25,4 %) jako bezbarvý olej.

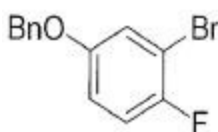
Meziprodukt 25

benzyl-4-(2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát

Krok A: terc-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: Ke směsi 3-morfolinopropan-1-olu (5,46 g, 37,6 mmol, 2,00 eq) v THF (100 ml) byl při 0 °C po částech přidán NaH (2,26 g, 56,4 mmol, čistota 60,0 %, 3,00 eq). Po 0,5 hodině míchání při 0 °C byl přidán roztok *terc*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (10,0 g, 18,8 mmol, 1,00 eq) v THF (100 ml) a reakční směs byla míchána 1,5 hodiny při 0 °C pod N₂. Směs byla přelita do vodného roztoku NH₄Cl (300 ml) a extrahována DCM (2×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=50 : 1 až 10 : 1) za vzniku *terc*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (7,70 g, 12,8 mmol, 67,8% výtěžek, 98,8% čistota) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 597,4 [M+H]⁺.

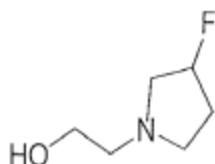
Krok B: benzyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *terc*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (7,70 g, 12,9 mmol, 1,00 eq) v DCM (80,0 ml) byl přidán TFA (119 g, 1,04 mol, 76,9 ml, 80,6 eq) a reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována, poté zředěna DCM (100 ml) a upravena na pH 8 vodným roztokem NaOH. Organická vrstva byla oddělena, vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za vzniku benzyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (6,00 g, 11,2 mmol, 86,9% výtěžek, 92,8% čistota) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 497,4 [M+H]⁺.

Meziprodukt 26



4-(benzyloxy)-2-brom-1-fluorbenzen

K roztoku 3-brom-4-fluorfenolu (4,00 g, 20,9 mmol, 1,00 eq) a K_2CO_3 (8,68 g, 62,8 mmol, 3,00 eq) v ACN (80,0 ml) byl přidán benzylbromid (3,65 g, 21,4 mmol, 2,54 ml, 1,02 eq) a reakční směs byla míchána při 60 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (petroletherylacetát; gradient od 1 : 0 do 10 : 1) za vzniku 4-benzyloxy-2-brom-1-fluor-benzenu (5,02 g, 17,0 mmol, výtěžek 81,0 %, čistota 95 %) ve formě bílé pevné látky.

Meziprodukt 27

2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethan-1-ol

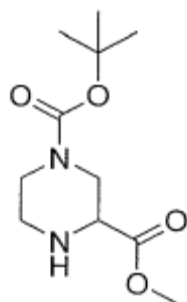
Krok A: terc-butyl 3-fluorpyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku *terc*-butyl 3-hydroxypyrrrolidin-1-karboxylátu (10,0 g, 53,4 mmol, 1,00 eq) v DCM (150,00 ml) byl při -40 °C v atmosféře dusíku přidán diethylaminosulfurtrifluorid (DAST) (12,9 g, 80,1 mmol, 10,6 ml, 1,50 eq). Po 2 hodinách míchání při -40 °C byla směs zahřáta na 20 °C a míchána 16 hodin. Směs byla přelita do 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a extrahována dichlormethanem (2×100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 100 : 1 až 5 : 1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *terc*-butyl 3-fluorpyrrolidin-1-karboxylátu (4,30 g, 22,7 mmol, výtěžek 42,6 %) jako bezbarvého oleje. 1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 5,27 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 5,13 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 3,77–3,38 (m, 4H), 2,26–2,15 (m, 1H), 2,08–1,85 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Krok B: 3-fluorpyrrolidin: K roztoku *terc*-butyl 3-fluorpyrrolidin-1-karboxylátu (4,30 g, 22,7 mmol, 1,00 eq) v DCM (50,00 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán HCl/dioxan (4 M, 35,0 ml, 6,16 eq). Směs se zahřála na 20 °C a míchala se 1 hodinu. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl triturován diisopropyletherem (20 ml)

a sraženina byla filtrována a vysušena ve vakuu za vzniku 3-fluorpyrrolidinu (2,70 g, 21,5 mmol, výtěžek 94,6 %, HCl) jako bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ = 5,51 (t, J = 3,6 Hz, 0,5H), 5,38 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 3,66–3,27 (m, 5H), 2,45–2,12 (m, 2H).

Krok C: methyl 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)acetát: Suspenze 3-fluorpyrrolidinu (2,70 g, 21,5 mmol, 1,00 eq, HCl) v DCM (27,00 ml) byla ochlazena na 0 °C. Byl přidán triethylamin (5,44 g, 53,8 mmol, 7,45 ml, 2,50 eq) a methyl-2-bromacetát (3,62 g, 23,7 mmol, 2,23 ml, 1,10 eq) a reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 16 h. Reakční směs byla zředěna CH_2Cl_2 (100 ml) a vodou (50 ml). Organická vrstva byla promyta 5% vodným roztokem kyseliny citronové (1×50 ml). Vodná vrstva byla bazifikována nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3×100 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad síranem sodným a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku methyl 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)acetátu (2,20 g, 13,7 mmol, výtěžek 63,5 %). ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 5,22–5,02 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,07–2,93 (m, 1H), 2,91–2,77 (m, 2H), 2,67 (dt, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 2,21–1,93 (m, 2H).

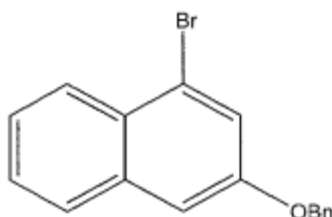
Krok D: 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethanol: K roztoku LiAlH_4 (706 mg, 18,6 mmol, 1,50 eq) v THF (20 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok methyl 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)acetátu (2,00 g, 12,4 mmol, 1,00 eq) v THF (10 ml). Směs byla zahřáta na 20 °C a míchala se 3 hodiny. Směs byla zchlazena nasyceným vodným roztokem síranu sodného (1 ml). Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Produkt byl přečištěn silikagelovou chromatografií za použití 5% MeOH v DMC. Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethanolu (1,20 g, 9,01 mmol, výtěžek 72,6 %) jako bezbarvého oleje. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 5,28–5,05 (m, 1H), 3,68–3,61 (m, 2H), 2,99–2,73 (m, 4H), 2,72–2,67 (m, 2H), 2,58–2,45 (m, 1H), 2,28–1,97 (m, 2H).

Meziprodukt 28

1-(tert-butyl)3-methyl piperazin-1,3-dikarboxylát

Krok A: methyl piperazin-2-karboxylát: Ke směsi 1-tert-butyl 2-methyl piperazin-1,2-dikarboxylátu (5,0 g, 22,6 mmol, 1,00 eq) v MeOH (50,0 ml) byl přidán HCl/dioxan (4,0 M, 134 ml). Reakční směs byla 3× odplyněna a probublána dusíkem a dále byla směs míchána při 25 °C po dobu 12 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha za vzniku methyl-piperazin-2-karboxylátu (4,89 g, 2HCl, surový) jako bílé pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok B: 1-(tert-butyl)3-methyl piperazin-1,3-dikarboxylát: K roztoku methyl-piperazin-2-karboxylátu (4,30 g, surový) a TEA (8,02 g, 79,2 mmol, 11,0 ml) v MeOH (50,0 ml) byl přidán di-tert-butyl dikarbonát (4,32 g, 19,8 mmol, 4,55 ml). Po 12 hodinách míchání při 25 °C byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 1 : 0 až 20 : 1) za vzniku 1-(tert-butyl)3-methyl piperazin-1,3-dikarboxylátu (4,80 g, 19,7 mmol, dva kroky, výtěžek 99,0 %) jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 4,10–3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71–3,65 (m, 1H), 3,47–3,38 (m, 1H), 3,10–2,98 (m, 2H), 2,78–2,66 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Meziprodukt 29

4-bromnaftalen-2-ol

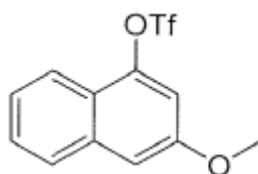
Krok A: 2,4-dibromnaftalen-1-amin: K roztoku Br₂ (246 g, 1,54 mol, 79,3 ml, 2,18 eq) v AcOH (750 ml) byl přidán roztok naftalen-1-aminu (101 g, 705 mmol, 99,0 ml, 1,00 eq) v AcOH (500 ml) při pokojové teplotě a reakce byla míchána při 70 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena při pokojové teplotě a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt AcOH (300 ml) a poté přidán do 20% vodného roztoku NaOH (1,2 l). Směs byla míchána 20 minut a poté zfiltrována. Izolovaná pevná látka byla promyta vodou (1 l) a vysušena ve vakuu za vzniku 2,4-dibromnaftalen-1-aminu (200 g, 664 mmol, 94,2% výtěžek) ve formě šedé pevné látky. **ESI MS** m/z 301,9 [M+H]⁺.

Krok B: 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olát: K roztoku 2,4-dibromnaftalen-1-aminu (60,0 g, 199 mmol, 1,00 eq) v AcOH (900 ml) a kyselině propionové (150 ml) byl přidáván NaNO₂ (16,5 g, 239 mmol, 13,0 ml, 1,20 eq) po částech při 5–8 °C po dobu 30 min a poté byla reakční směs míchána při 5–8 °C po dobu 30 min. Reakční směs byla přelita do ledové vody (4 000 ml) a vzniklá pevná látka byla odebrána a promyta vodou (2×50 ml) za vzniku 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olátu (150 g, mokrá surovina) jako šedé pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,12–8,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62–7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41–7,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31–7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).

Krok C: 4-bromnaftalen-2-ol: K roztoku 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olátu (100 g, 402 mmol, 1,00 eq) v EtOH (2,00 l) byl po částech přidán NaBH₄ (30,4 g, 803 mmol, 2,00 eq) při 13–15 °C po dobu 1 h a reakční směs byla míchána při 15–18 °C po dobu 3 h. Reakce byla zfiltrována a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (1 000 ml) a promyt vodou (2×500 ml). Organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl přečištěn silikagelovým sloupcovým chromatografem elucí směsí diethylether/ethylacetát (60 : 1 až 10 : 1). Izolovaný produkt byl dále přečištěn pomocí HPLC s reverzní fází, čímž vznikl 4-bromnaftalen-2-ol (40,0 g, 139 mmol, výtěžek 17,3 %, čistota 77,4 %) ve formě šedé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07–8,05 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60–7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41–7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H).

Krok D: 3-Benzyloxy-1 -brom-naftalen: Směs 4-bromnaftalen-2-olu (30,0 g, 134 mmol, 1,00 eq), benzylbromidu (25,3 g, 148 mmol, 17,6 ml, 1,10 eq) a K_2CO_3 (55,7 g, 403 mmol, 3,00 eq) v MeCN (500 ml) byla zahřívána při 80 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl přečištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií elucí diethyletherem/ethylacetátem (100 : 1 až 60 : 1) za vzniku 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (40,0 g, 128 mmol, 95% výtěžek) jako žlutého oleje. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19–8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75–7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64–7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,52–7,37 (m, 7H), 7,23–7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,2 (s, 2H).

Meziprodukt 30



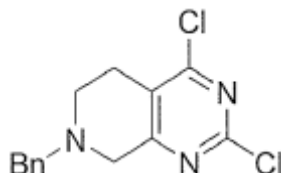
3-methoxynaftalen-1-yl-trifluormethansulfonát

Krok A: 3-methoxynaftalen-1-ol: K roztoku naftalen-1,3-diolu (3,00 g, 18,7 mmol, 1,00 eq) v MeOH (60,0 ml) byl při 0 °C přidán HCl/MeOH (4 M, 60,0 ml, 12,8 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 60 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether/ethylacetát=10 : 1 až 5 : 1) za vzniku 3-methoxynaftalen-1-olu (2,10 g, 12,1 mmol, výtěžek 64,4 %) jako hnědé pevné látky. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3-d_6$) δ = 8,10–8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H) 7,73–7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,47–7,45 (m, 1H), 7,38–7,35 (m, 1H), 6,80–6,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,56–6,55 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Krok B: (3-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonát: K roztoku 3-methoxynaftalen-1-olu (2,10 g, 12,0 mmol, 1,00 eq) v DCM (40,0 ml) byla při 0 °C přidána DIEA (7,79 g, 60,3 mmol, 10,5 ml, 5,00 eq) a trifluormethansulfonanhydrid (5,10 g, 18,1 mmol, 2,98 ml, 1,50 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna DCM (30 ml) a vodou (10 ml) a extrahována DCM (20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (5 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií

(diethylether/ethylacetát=20 : 1 až 10 : 1) za vzniku (3-methoxy-1-naftyl)trifluormethanesulfonátu (3,00 g, 8,52 mmol, 70,7% výtěžek, 87,0% čistota) jako hnědého oleje. **ESI MS** m/z 307,1 [M+H]⁺.

Meziprodukt 31



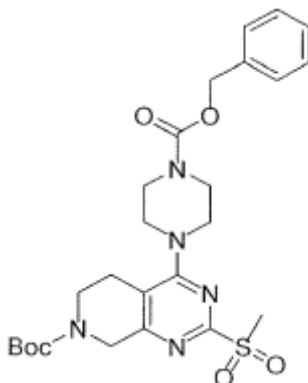
7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin

Krok A: 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidine-2,4-diol: K EtOH (600 ml) byl po částech přidán Na (5,56 g, 241 mmol, 5,73 ml, 2,40 eq). Reakční směs byla míchána 1 hodinu. Ke směsi byl přidán ethyl-1-benzyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylát (30,0 g, 100 mmol, 1,00 eq, HCl) a močovina (14,5 g, 242 mmol, 13,0 ml, 2,40 eq). Reakční směs byla míchána při 75 °C po dobu 36 hodin a poté bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (50 ml) a okyselen HCl (120 ml, 2M). Z roztoku se vysrážela bílá pevná látka, která byla odebrána filtrací. Filtrační koláč byl vysušen ve vakuu za vzniku 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diolu (22,0 g, 83,8 mmol, 83,2% výtěžek, 98% čistota) jako bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 10,97 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 7,55–6,95 (m, 5H), 3,81–3,50 (m, 2H), 3,26–2,91 (m, 2H), 2,77–2,58 (m, 2H), 2,34–2,09 (m, 2H).

Krok B: 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: K roztoku DIEA (30,1 g, 233 mmol, 40,7 ml, 3,00 eq) v POCl₃ (330 g, 2,15 mol, 200 ml) byl přidán 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol (20,0 g, 77,7 mmol, 1,00 eq). Reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (400 ml) a přelit do nasyceného roztoku NaHCO₃ (200 ml). Směs byla extrahována DCM (2×400 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether: 10 : 1 až 0 : 1) za vzniku 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (7,70 g, 26,2 mmol, výtěžek 33,7 %) jako hnědého oleje. ¹H NMR (300 MHz, chloroform-d)

$\delta = 7,43-7,28$ (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (br s, 2H), 2,84 (br s, 4H)

Meziprodukt 32



tert-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-(methylsulfonyl)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8*H*)-karboxylát

Krok A: *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchanému roztoku 1-*tert*-butyl 4-ethyl-3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylátu (44,0 g, 162 mmol, 1,00 eq) v MeOH (1,00 ml) při 25 °C v dusíkové atmosféře byl stříkačkou přidán roztok NaOMe (35,0 g, 649 mmol, 4,00 eq) v MeOH (600 ml) a následně 2-methylisothiomočovina (61,1 g, 324 mmol, 2,00 eq, H₂SO₄). Po 16 hodinách míchání při 25 °C byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku, aby se odstranil MeOH. Zbytek byl suspendován v 500 ml ethylacetátu a 500 ml vody a rychle míchán. Reakční směs byla upravena na pH 5 pomocí HCl (2M). Sraženina byla zfiltrována a bílá pevná látka byla promyta ethylacetátem a vysušena ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (33,0 g, 103 mmol, výtěžek 63,8 %, čistota 93,2 %) jako bílé pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) $\delta = 4,19$ (s, 2 H), 3,49 (br s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,35 (br t, *J* = 5,2 Hz, 2 H), 1,42 (s, 9 H).

Krok B: získat *tert*-butyl 2-methylsulfonyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido [3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchané suspenzi *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfonyl -6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (15,0 g, 50,4 mmol, 1,00 eq) v DCM (200 ml) byl přidán DIEA (26,1 g, 202 mmol, 35,2 ml, 4,00 eq) při 0 °C v dusíkové atmosféře a následně byl stříkačkou přidán

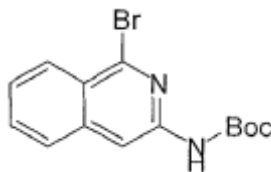
trifluormethansulfonanhydrid (28,5 g, 101 mmol, 16,6 ml, 2,00 eq). Okamžitě se vytvořil hnědý roztok. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1 : 0 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (16,7 g, 35,7 mmol, výtěžek 70,9 %, čistota 91,9 %) jako bílé pevné látky. **ESI MS** m/z 374,0 [M+H]⁺.

Krok C: *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchanému roztoku *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethyl sulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (16,7 g, 38,9 mmol, 1,00 eq) v DMF (100 ml) byl přidán DIEA (10,0 g, 77,9 mmol, 2,00 eq) a benzylpiperazin-1-karboxylát (9,41 g, 42,8 mmol, 1,10 eq). Reakce byla zahřívána na 100 °C a míchána 1 hodinu v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zředěna vodou (150 ml) a upravena na pH 5 pomocí HCl (2M) a extrahována DCM (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NaHCO₃ (3×150 ml), solným roztokem (3×150 ml) a H₂O (3×150 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (18,1 g, 36,2 mmol, výtěžek 93,0 %, čistota 94,1 %) jako žlutá pevná látka, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. **ESI MS** m/z 500,1 [M+H]⁺.

Krok D: *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K míchanému roztoku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (14,4 g, 28,9 mmol, 1,00 eq) v DCM (150 ml) při 0 °C v dusíkové atmosféře byla přidána kyselina meta-chlorperoxybenzoová (17,4 g, 101 mmol, 3,50 eq) ve formě pevné látky. Po 2 hodinách míchání při 0 °C v atmosféře dusíku byla reakční směs zředěna vodou (300 ml) a reakční směs byla upravena na pH 8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována DCM (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10 : 1 až 1 : 2) za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-

5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (11,0 g, 19,7 mmol, výtěžek 68,6 %, čistota 95,4 %) jako bílé pevné látky. **ESI MS** m/z 532,1 [M+H]⁺.

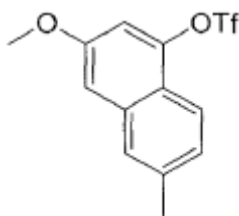
Meziprodukt 33



terc-butyl (1-bromisochinolin-3-yl)karbamát

Krok A: Směs 1-bromisochinolin-3-aminu (400 mg, 1,79 mmol, 1,00 eq) a *tert*-butoxykarbonyl-*tert*-butylkarbonátu (3,91 g, 17,9 mmol, 4,12 ml, 10,0 eq) byla míchána při 70 °C po dobu 16 hodin. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, diethylether/ethylacetát = 5 : 1) za vzniku *tert*-butyl N-(1-brom-3-isochinoly) karbamátu (400 mg, 1,24 mmol, 69,2% výtěžek) jako žluté pevné látky. **ESI MS** m/z 322,1, 324,1 [M+H]⁺.

Meziprodukt 34



3-methoxy-6-methylnaftalen-1-yl-trifluormethansulfonát

Krok A: 3-methoxynaftalen-1-ol: K roztoku naftalen-1,3-diolu (40,0 g, 250 mmol, 1,00 eq) v MeOH (800 ml) byla při 0 °C přidána HCl (4M, 750 ml, 12,0 eq, 4M v MeOH). Směs byla zahřáta na 18 °C a míchána 30 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 1/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 3-methoxynaftalen-1-olu (17,7 g, 96,5 mmol, výtěžek 38,6 %, čistota 95 %) ve formě červeného oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (ddd, J = 1,2,

6,8, 8,0 Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 1,2, 6,8, 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Krok B: *tert*-butyl-[(3-methoxy-1-naftyl)oxy]-dimethyl-silan: K roztoku 3-methoxynaftalen-1-olu (20,0 g, 115 mmol, 1,00 eq) a imidazolu (23,5 g, 344 mmol, 3,00 eq) v THF (400 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán TBSCl (26,0 g, 172 mmol, 21,1 ml, 1,50 eq). Směs se zahřála na 25 °C a míchala se 16 hodin. Směs byla zředěna petroletherem (600 ml) a ethylacetátem (200 ml) a poté promyta vodou (1×200 ml) a solankou (1×200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 10/1). *tert*-butyl-[(3-methoxy-1-naftyl)oxy]-dimethyl-silan (28,0 g, 97,1 mmol, výtěžek 84,6 %) byl získán jako bezbarvý olej. ¹H NMR (400MHz, chloroform-d) $\delta = 8,01$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,35 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,24 (dt, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,23 (s, 6H).

Krok C: *tert*-butyl-[[3-methoxy-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naftyl]oxy]-dimethyl-silan a *tert*-butyl((3-methoxy-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naftalen-1-yl)oxy)dimethylsilan: Směs *tert*-butyl-[(3-methoxy-1-naftyl)oxy]-dimethyl-silanu (26,0 g, 90,1 mmol, 1,00 eq), 4,4,5,5-tetramethyl-2-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolanu (45,8 g, 180 mmol, 2,00 eq), (1Z,5Z)-cyklookta-1,5-dien;2,4-dimethyl-BLAHbicyklo[1,1,0]butanu (2,39 g, 3,61 mmol, 0,04 eq) a 4-*tert*-butyl 2-(4-*tert*-butyl-2-pyridyl)pyridinu (1,45 g, 5,41 mmol, 0,06 eq) v hexanu (500 ml) byla míchána při 100 °C v atmosféře dusíku po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna vodou (500 ml) a ethylacetátem (1000 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 500 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 10/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku směsi *tert*-butyl-[[3-methoxy-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naftyl]oxy]-dimethyl-silanu a *tert*-butyl((3-methoxy-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naftalen-1-yl)oxy)dimethylsilanu (38,0 g, 85,3 mmol, výtěžek 94,6 %, čistota 93 %) jako světle žlutý olej. **ESI MS** m/z 415,5 [M+H]⁺

Krok D: 8-(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-6-methoxy-naftalen-2-ol: K roztoku směsi (36,0 g, 86,9 mmol, 1,00 eq) *tert*-butyl-[[3-methoxy-6-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-naftyl]oxy]-dimethyl-silanu a *tert*-butyl((3-methoxy-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)naftalen-1-yl)oxy)dimethylsilaninu v acetonu (400 ml) byl přidán roztok Oxonu (58,7 g, 95,6 mmol, 1,10 eq) v H₂O (400 ml) při 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zchlazena 5% vodným roztokem thiosíranu sodného (50 ml) a extrahována ethylacetátem (2×300 ml). Extrakty byly sloučeny a promyty vodou (1×200 ml), solným roztokem (1×200 ml), vysušeny nad síranem hořečnatým, zfiltrány a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 200/1 až 20/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 8-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-6-methoxy-naftalen-2-olu (9,00 g, 28,4 mmol, 32,7% výtěžek, 96% čistota) jako bezbarvého oleje a 5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-7-methoxy-naftalen-2-olu (9,00 g, 29,0 mmol, 33,4% výtěžek, 98% čistota) jako bílé pevné látky. **ESI MS** m/z 305,2 [M+H]⁺

Krok E: [5-(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-7-methoxy-2-naftyl]trifluormethansulfonát: K roztoku 5-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy-7-methoxynaftalen-2-olu (11,0 g, 36,1 mmol, 1,00 eq) a DIEA (14,0 g, 108 mmol, 18,9 ml, 3,00 eq) v DCM (150 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán Tf₂O (12,2 g, 43,4 mmol, 7,15 ml, 1,20 eq). Směs byla míchána 1 hodinu. Směs byla zředěna dichlormethanem (200 ml) a promyta vodou (1×200 ml) a solankou (1×200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 10/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku [5-(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-7-methoxy-2-naftyl]trifluormethansulfonátu (13,0 g, 29,8 mmol, 82,4% výtěžek, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. **ESI MS** m/z 436,9 [M+H]⁺

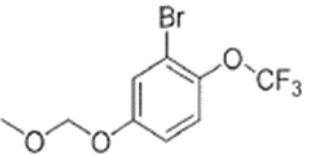
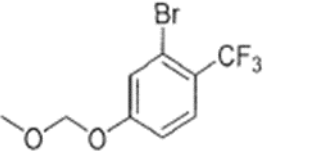
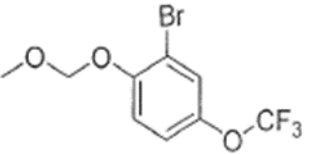
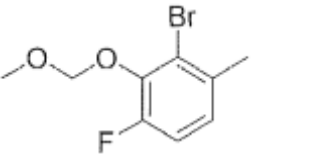
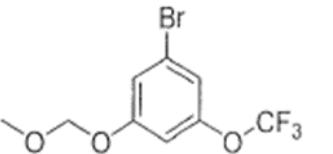
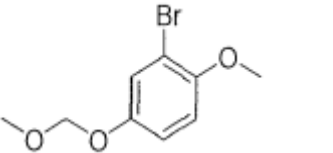
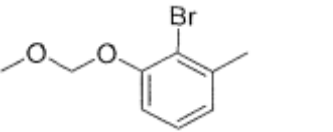
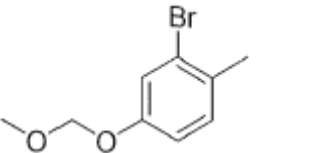
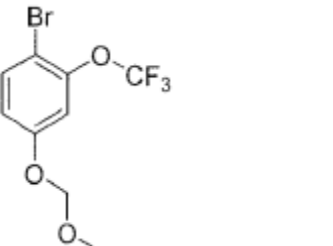
Krok F: *tert*-butyl-[(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)oxyl]-dimethyl-silan: K roztoku [5-(*tert*-butyl(dimethyl)silyl)oxy-7-methoxy-2-naftyl]trifluormethansulfonátu (12,5 g, 28,6 mmol, 1,00 eq) a K₂CO₃ (11,9 g, 85,9 mmol, 3,00 eq) v dioxanu (160 ml) byl přidán Pd(PPh₃)₄ (3,31 g, 2,86 mmol, 0,10 eq) a trimethylboroxin (14,4 g,

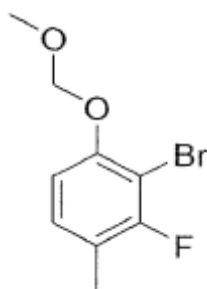
57,3 mmol, 16,0 ml, 2,00 eq) v atmosféře dusíku. Reakce byla zahřívána na 100 °C po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (200 ml) a poté promyta vodou (1×200 ml) a solným roztokem (1×200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 5/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl-[(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)oxy]-dimethyl-silanu (8,00 g, 24,6 mmol, výtěžek 85,9 %, čistota 93 %) jako bezbarvého oleje a červené pevné látky. **ESI MS** m/z 303,2 [M+H]⁺

Krok G: 3-methoxy-6-methyl-naftalen-1-ol: K roztoku *tert*-butyl-[(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)oxy]-dimethyl-silanu (8,00 g, 26,5 mmol, 1,00 eq) v THF (100 ml) byl při 0 °C přidán TBAF (10,4 g, 39,7 mmol, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna vodou (100 ml) a ethylacetátem (200 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1×100 ml), vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 50/1 až 5/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 3-methoxy-6-methyl-naftalen-1-olu (4,70 g, 25,0 mmol, výtěžek 94,4 %) jako červené pevné látky. **ESI MS** m/z 188,4 [M+H]⁺

Krok H: 3-methoxy-6-methyl-1-naftyl trifluormethansulfonát: K roztoku 3-methoxy-6-methyl-naftalen-1-olu (4,70 g, 25,0 mmol, 1,00 eq) a DIEA (9,68 g, 74,9 mmol, 13,1 ml, 3,00 eq) v DCM (3,00 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán Tf₂O (8,45 g, 30,0 mmol, 4,94 ml, 1,20 eq). Směs byla míchána 1 hodinu. Směs byla zředěna dichlormethanem (200 ml) a promyta vodou (1×200 ml) a solankou (1×200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 100/1 až 10/1). 3-methoxy-6-methyl-1-naftyl-trifluormethansulfonát (7,70 g, 24,0 mmol, 96,2% výtěžek, 99,9% čistota) byl získán jako bezbarvý olej. **ESI MS** m/z 320,7 [M+H]⁺.

Následující meziproducty byly připraveny podle postupu přípravy meziproductu 3, přičemž příslušný fenol byl nahrazen 2-brom-3-fluorfenolem.

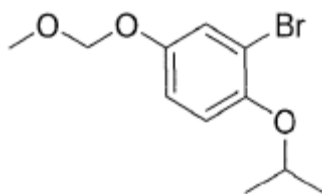
Meziprodukt č.	Struktura	Název
Meziprodukt 35		2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(trifluormethoxy)benzen
Meziprodukt 36		2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(trifluoromethyl)benzen
Meziprodukt 37		2-brom-4-(methoxymethoxy)-4-(trifluormethoxy)benzen
Meziprodukt 38		2-brom-4-fluor-3-(methoxymethoxy)-1-methylbenzen
Meziprodukt 39		1-brom-3-(methoxymethoxy)-5-(trifluormethoxy)benzen
Meziprodukt 40		2-brom-1-methoxy-4-(methoxymethoxy)benzen
Meziprodukt 41		2-brom-1-(methoxymethoxy)-3-methylbenzen
Meziprodukt 42		2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-methylbenzen
Meziprodukt 43		1-brom-4-(methoxymethoxy)-2-(trifluormethoxy)benzen

Meziprodukt 44

2-brom-3-fluor-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzen

Krok 1: 3-fluor-4-methylfenol (1,016 g, 8,055 mmol) byl umístěn do Cs_2 (3,9 ml, 64,44 mmol) a ochlazen na 0 °C. Br_2 (0,4150 ml, 8,055 mmol) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. byl přidán 10% roztok $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_2$ a směs byla extrahována DCM. Organické vrstvy se spojily, vysušily a zfiltraly, čímž se získal 2-brom-3-fluor-4-methylfenol (1,389 g, 6,775 mmol, výtěžek 84,10 %), který byl použit přímo v dalším kroku.

Krok 2: 2-brom-3-fluor-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzen byl připraven postupem pro meziprodukt 8 za použití 2-brom-3-fluor-4-methylfenolu namísto 2-brom-3-fluorfenolu.

Meziprodukt 45

2-brom-1-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)benzen

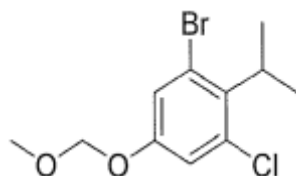
Krok 1: 4-isopropoxyfenol (1,00 g, 6,57 mmol) a TEA (1,83 ml, 13,1 mmol) byly umístěny do DCM (25 ml). Po kapkách byl přidán acetylchlorid (7,56 ml, 7,56 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla vysušena, zfiltrována a zkoncentrována za vzniku 4-isopropoxyfenylacetátu (1,24 g, 6,38 mmol, výtěžek 97,2 %), který byl použit přímo v dalším kroku.

Krok2: 4-isopropoxyfenylacetát (1,24 g, 6,585 mmol) byl umístěn do ACN (20 ml) a byl přidán N-bromsukcinimid (1,173 g, 6,590 mmol). Směs byla míchána 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována etherem. Organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny a zkoncentrovány za vzniku 3-brom-4-isopropoxyfenylacetátu (1,584 g, 5,800 mmol, výtěžek 88,00 %), který se použil přímo v dalším kroku.

Krok 3: 3-brom-4-isopropoxyfenylacetát (500 mg, 1,83 mmol) byl umístěn do MeOH (7 ml). Ke směsi byl přidán roztok KOH (111 mg, 1,98 mmol) ve vodě (2 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při pokojové teplotě. Reakční směs byla upravena na pH 3 přidávkem 1N HCl. Směs byla extrahována DCM. Extrakty byly sloučeny, vysušeny, zfiltrány a zkoncentrovány za vzniku surového 3-brom-4-isopropoxyfenolu, který se použil přímo v další reakci.

Krok 4: 2-brom-1-isopropoxy-4-(methoxymethoxy)benzen byl připraven postupem pro meziprodukt 8 s použitím 3-brom-4-isopropoxyfenolu místo 2-brom-3-fluorfenolu

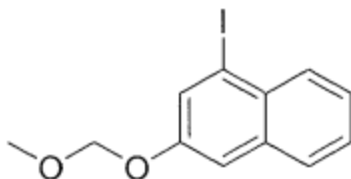
Meziprodukt 46



1-brom-3-chlor-2-isopropyl-5-(methoxymethoxy)benzen

Krok 1: 1-brom-3-chlor-2-isopropyl-5-methoxybenzen (952 mg, 3,61 mmol) byl umístěn do DCM (3 ml) a ochlazen na 0 °C. Byl přidán BBr₃ (9030 µl, 9,03 mmol) a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 2 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM. Extrakty byly sloučeny a zkoncentrovány. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–20 % EtOAc v hexanu) za vzniku 3-brom-5-chlor-4-isopropylfenolu (575 mg, 2,30 mmol, výtěžek 63,8 %)

Krok 2: 1-brom-3-chlor-2-isopropyl-5-(methoxymethoxy)benzen byl připraven podle postupu pro meziprodukt 8 za použití 3-brom-5-chlor-4-isopropylfenolu místo 2-brom-3-fluorfenolu

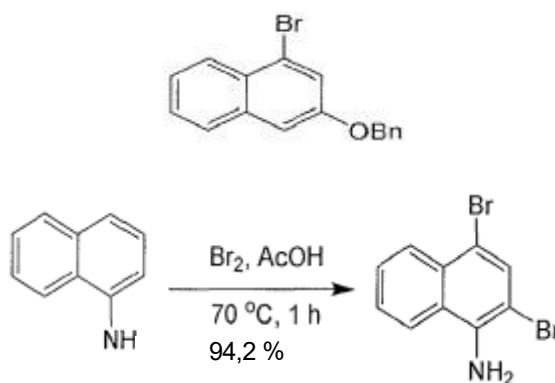
Meziprodukt 47

1-jodo-3-(methoxymethoxy)naftalen

K roztoku 4-jodaftalen-2-olu (0,80 g, 3,0 mmol) v DCM (20 ml) byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (1,1 ml, 5,9 mmol) a chlor(methoxy)methan (0,29 g, 3,6 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 4 hodin, přičemž po 2 hodinách byl přidán další chlor(methoxy)methan (0,15 g). Reakce byla promyta solným roztokem a zkoncentrována ve *vakuu*. Materiál byl přečištěn chromatografií s použitím gradientu 0 až 10% EtOAc/hexanů jako eluentu za vzniku 1-jodo-3-(methoxymethoxy)naftalenu (0,80 g, 2,5 mmol, výtěžek 86 %).

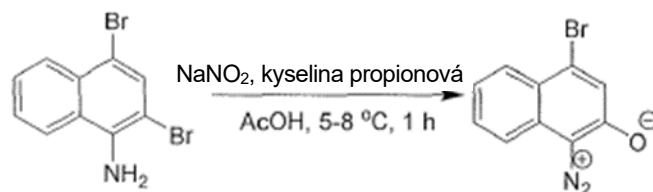
Meziprodukt 48

3-benzyloxy-1-brom-naftalen

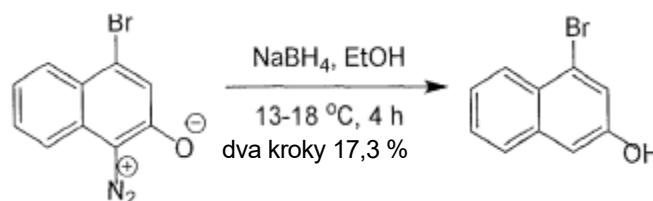


Krok A: 2,4-dibromnaftalen-1-amin: K roztoku Br₂ (246 g, 1,54 mol, 79,3 ml) v AcOH (750 ml) byl při pokojové teplotě přidán roztok naftalen-1-aminu (101 g, 705 mmol, 99,0 ml) v AcOH (500 ml) a reakce byla míchána při 70 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a zfiltrována. Filtrační koláč byl promyt AcOH (300 ml). Pevná látka byla následně suspendována ve 20 % vodném roztoku NaOH (1,2 l). Směs byla míchána 20 minut a byla zfiltrována. Pevná látka byla promyta vodou (1 l) a vysušena ve *vakuu* za vzniku 2,4-dibromnaftalen-1-

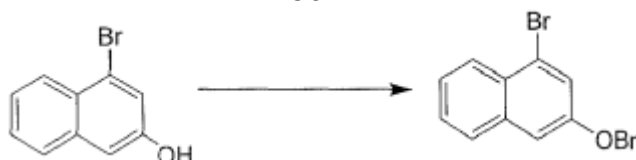
aminu (200 g, 664 mmol, výtěžek 94,2 %) ve formě šedé pevné látky. ES+APCI MS m/z 301,9 $[M+H]^+$.



Krok B: 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olát: K roztoku 2,4-dibromnaftalen-1-aminu (60,0 g, 199 mmol) v AcOH (900 ml) a kyselině propionové (150 ml) byl přidán NaNO_2 (16,5 g, 239 mmol, 13,0 ml) po částech při 5–8 °C po dobu 30 minut a reakční směs byla míchána při 5–8 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla nalita do ledové vody (4 000 ml), suspenze přefiltrována a pevná látka promyta vodou (2×50 ml), čímž se získal 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olát (150 g, surová vlhká látka), který se v dalším kroku ihned použita. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,12–8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,62–7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41–7,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,31–7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H).



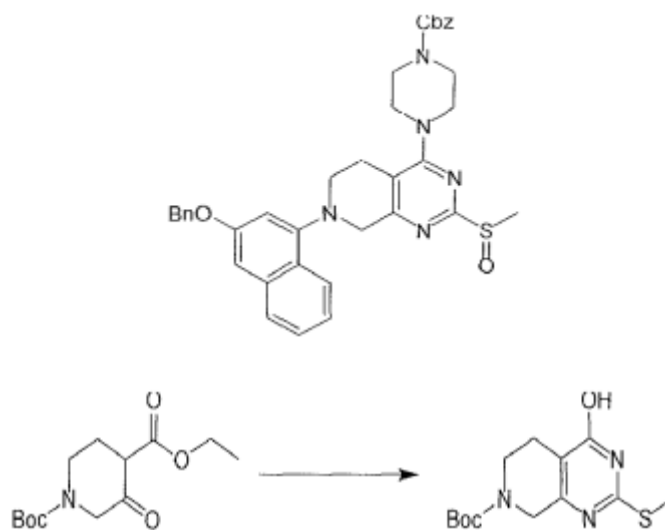
Krok C: 4-bromnaftalen-2-ol: K roztoku 4-brom-1-diazonio-naftalen-2-olátu (100 g, 402 mmol) v EtOH (2,00 l) byl po částech přidáván NaBH_4 (30,4 g, 803 mmol) při 13–15 °C po dobu 1 hodiny a reakce byla míchána při 15–18 °C po dobu 3 hodin. Reakce byla zfiltrována a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (1 000 ml) a promyt vodou (2×500 ml). Organické látky byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány do sucha. Zbytek byl přečištěn chromatografií elucí petroletherem/EtOAc (60/1 → 10/1) a materiál byl přečištěn pomocí HPLC s obrácenou fází za vzniku 4-bromnaftalen-2-olu (40,0 g, 139 mmol, 17,3% výtěžek, 77,4% čistota) jako šedé pevné látky. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,07–8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,60–7,58 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,41–7,36 (m, 3H), 7,07 (s, 1H).



Krok D: 3-benzyloxy-1-brom-naftalen: Směs 4-bromnaftalen-2-olu (30,0 g, 134 mmol), BnBr (25,3 g, 148 mmol, 17,6 ml) a K_2CO_3 (55,7 g, 403 mmol) v MeCN (500 ml) byla zahřívána při 80 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl přečištěn v silikagelové koloně elucí PE/EA (100/1 až 60/1) za vzniku 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (40,0 g, 128 mmol, výtěžek 95 %). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,19–8,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,75–7,32 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,64–7,63 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,52–7,37 (m, 7H), 7,23–7,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,2 (s, 2H).

Meziprodukt 49

Benzyl-4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(methylsulfinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát

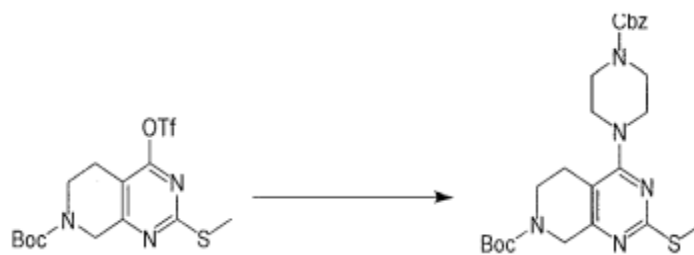


Krok A: terc-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K roztoku 1-terc-butyl 4-ethyl 3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylátu (50,0 g, 184 mmol) v MeOH (1,00 l) v dusíkové atmosféře byl přidán NaOMe (49,8 g, 921 mmol) a 2-methylisothiomočovina (62,4 g, 331 mmol, H_2SO_4). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. K reakční směsi byla přidána HCl (2M) až do pH~5 a poté byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl suspendován v 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody. Suspenze byla přefiltrována.

Organická fáze byla promyta vodou (1×300 ml), solným roztokem (1×200 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za vzniku *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 138 mmol, výtěžek 75,4 %, čistota 81,0 %), který byl použit přímo v další reakci. ES+APCI MS *m/z* 298,2 [M+H]⁺.

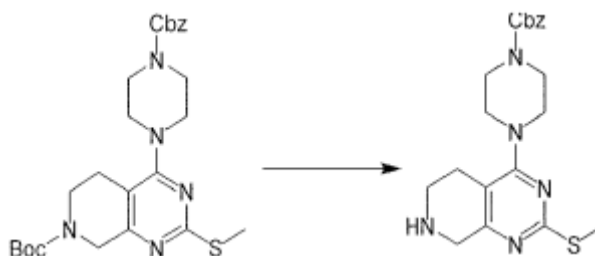


Krok B: *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 171 mmol) v DCM (500 ml) byl postupně přidán DIEA (44,3 g, 343 mmol, 59,9 ml) a Tf₂O (72,6 g, 257 mmol, 42,4 ml) při 0 °C v dusíkové atmosféře. Reakční směs se zahřála na 25 °C a míchala se 16 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována a zbytek přečištěn sloupcovou chromatografií elucí EtOAc/petrol 0 → 10 % za vzniku *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-577-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (46,0 g, 107 mmol, 62,4% výtěžek). ES+APCI MS *m/z* 430,2 [M+H]⁺.

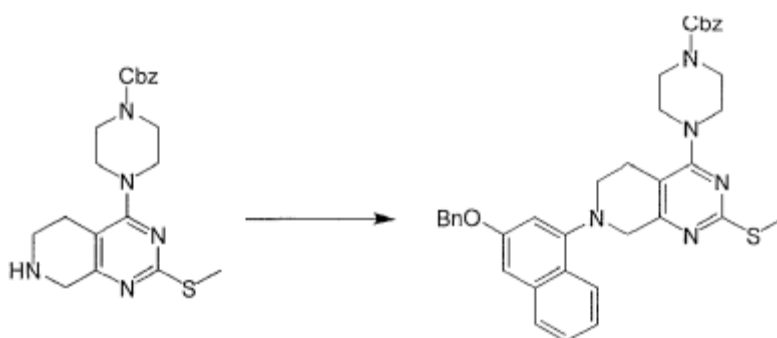


Krok C: *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (46,0 g, 107 mmol) v DMF (500 ml) byl přidán DIEA (27,7 g, 214 mmol, 37,4 ml) a benzyl piperazin-1-karboxylát (25,9 g, 117 mmol, 22,7 ml). Reakce byla zahřívána na 100 °C po dobu jedné hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla přelita do ethylacetátu (300 ml). Směs byla promyta H₂O (3×300 ml). Organická fáze byla promyta solným roztokem (200 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií

s použitím 0→20% etOAc/petrolether jako eluentu za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 96,9 mmol, výtěžek 90,5 %, čistota 92,0 %) ES+APCI MS m/z 500,3 $[M+H]^+$.

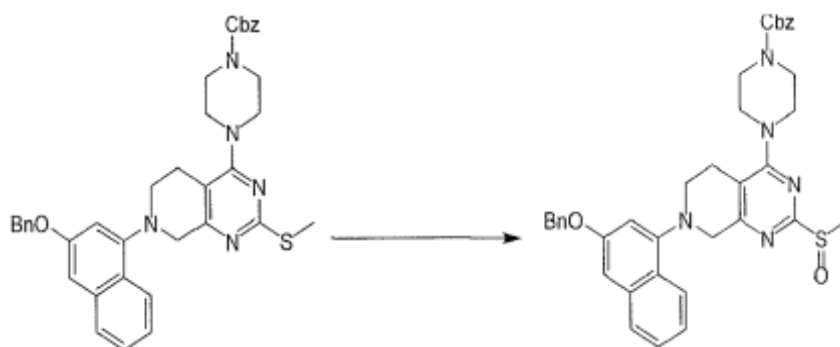


Krok D: Benzyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (25,0 g, 50 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán TFA (85,6 g, 750 mmol, 55,6 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn v 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody a byl přidán Na₂CO₃ až do pH~8. Organická vrstva byla promyta vodou (1×300 ml), solným roztokem (1×200 ml) a vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku benzyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu. Produkt byl použit přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 400,2 $[M+H]^+$.



Krok E: benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs 3-benzyloxy-1-bromnaftalenu (16,3 g, 52,1 mmol), benzyl 4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16,0 g, 40,1 mmol), Cs₂CO₃ (32,6 g, 100 mmol), Pd₂(dba)₃ (5,50 g, 6,01 mmol) a RuPhos (3,74 g,

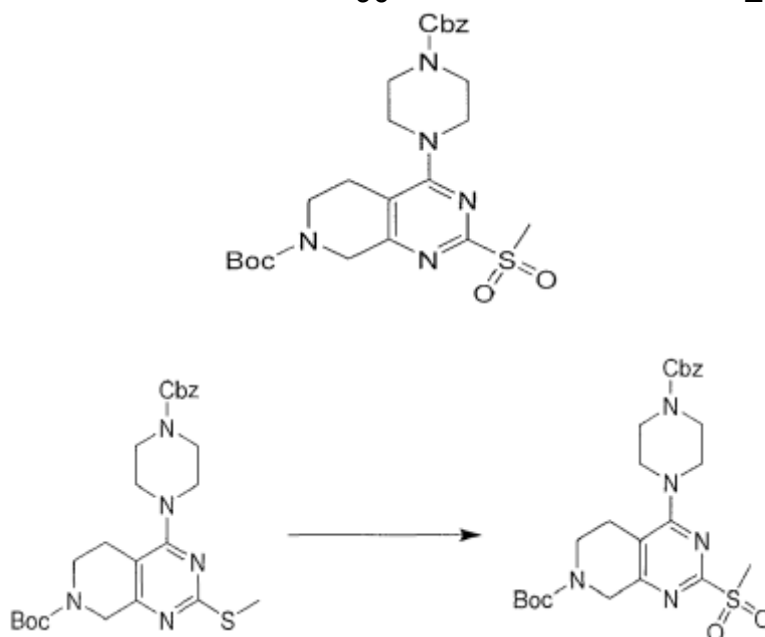
8,01 mmol) v dioxanu (300 ml) byla 3× odplyněna v N₂ a míchána při 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přidavkem vody (200 ml) při 0 °C a extrahována EtOAc (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×150 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s elucí 10→20 % MeOH/DCM za vzniku benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (16,0 g, 22,8 mmol, výtěžek 56,9 %, čistota 90,0 %) ES+APCI MS m/z 632,5 [M | II]⁺.



Krok F: benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (8,00 g, 12,7 mmol) v DCM (200 ml) byl přidán m-CPBA (2,73 g, 12,7 mmol, čistota 80,0 %) při 0 °C v atmosféře dusíku. Reakční směs byla míchána dvě hodiny při teplotě 0 °C. Reakční směs byla zchlazena přidavkem Na₂S₂O₃ (10 ml) při 0 °C a poté zředěna vodou (100 ml) a extrahována DCM (200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s elucí 0→10 % MeOH/DCM na benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (3,50 g, 4,92 mmol, výtěžek 38,8 %, čistota 91,0 %) ES+APCI MS m/z 648,5 [M+H]⁺.

Meziprodukt 50

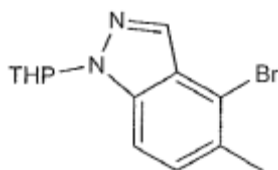
tert-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát

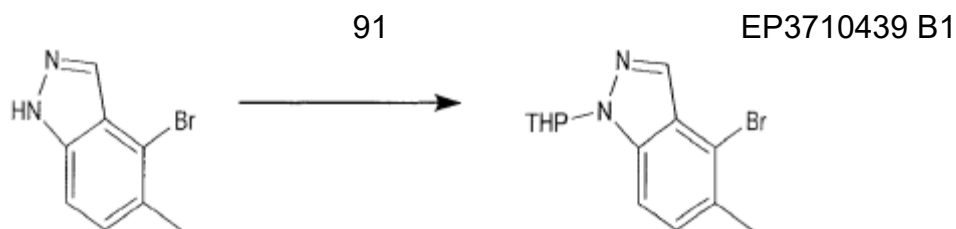


Krok A: *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát: K míchanému roztoku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (14,4 g, 28,9 mmol) v DCM (150 ml) byl při 0 °C v dusíkové atmosféře přidán pevný *m*-CPBA (17,4 g, 101 mmol). Po 2 hodinách míchání při 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (300 ml) a bazifikována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH ~ 8 a poté extrahována DCM (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 10/1 až 1/2) za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (11,0 g, 19,7 mmol, výtěžek 68,6 %, čistota 95,4 %). ES+APCI MS *m/z* 532,1 [M+H]⁺.

Meziprodukt 51

4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol

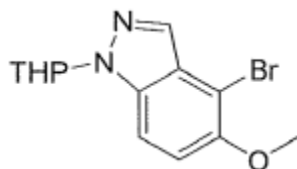




Krok A: 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol: Ke směsi 4-brom-5-methyl-1*H*-indazolu(3 g, 14,2 mmol) a 3,4-dihydro-2*H*-pyranu(2,39 g, 28,4 mmol, 2,60 ml) v DCM (30 ml) byl přidán TsOH·H₂O (270 mg, 1,42 mmol) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití eluentu 5→20& EtOAc/petrolether za vzniku 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (4 g, 13,6 mmol, 95,3% výtěžek) jako bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,01 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,70 (dd, 2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,05–3,96 (m, 1H), 3,79–3,70 (m, 1H), 2,66–2,44 (m, 4H), 2,25–2,04 (m, 2H), 1,84–1,56 (m, 3H).

Meziprodukt 52

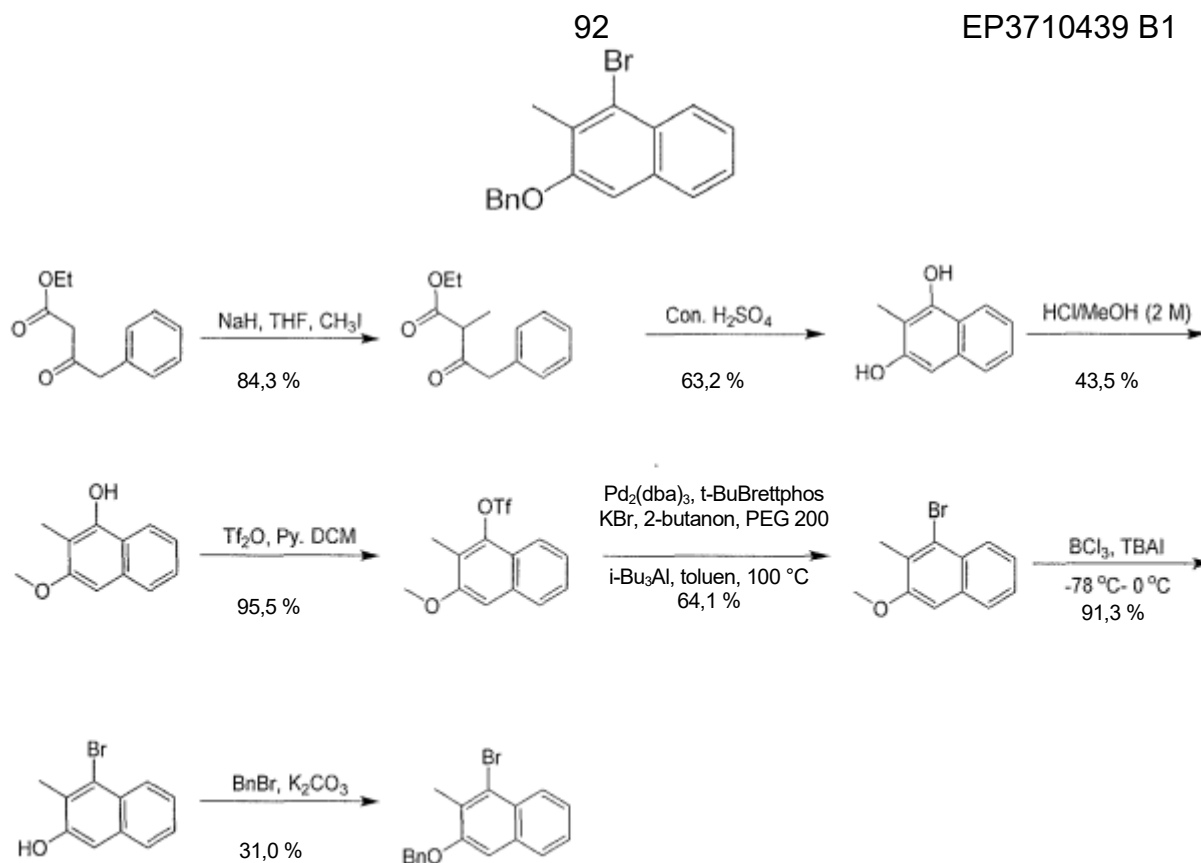
4-brom-5-methoxy-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol



4-brom-5-methoxy-1-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)-1*H*-indazol byl připraven podle meziproduktu 51 nahrazením 4-brom-5-methoxy-1*H*-indazolu za 4-brom-5-methyl-1*H*-indazol v kroku A. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,00 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,70 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,04–3,98 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,55–2,49 (m, 1H), 2,23–2,05 (m, 2H), 1,83–1,69 (m, 3H).

Meziprodukt 53

3-(benzyloxy)-1-brom-2-methylnaftalen



Krok A: ethyl-2-methyl-3-oxo-4-fenyl-butanoát. Do vysušené 250 ml baňky se třemi hrdly byl přidán ethyl 3-oxo-4-fenyl-butanoát (4,00 g, 19,4 mmol.), THF (50,0 ml), hydrid sodný (931 mg, 23,3 mmol) a reakce byla míchána 0,5 hodiny při 0 °C. Dále byl po kapkách přidáván roztok methyljodidu (3,03 g, 21,3). Po dokončení adice byla reakční směs zahřáta na 20 °C a míchána po dobu dvou hodin při 20 °C. Reakční směs byla zchlazena přídatkem vody (10,0 ml) při 20 °C a poté zředěna ethylacetátem (20,0 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla následně extrahována ethylacetátem (20,0 ml×3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad bezvodým síranem sodným, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát 20 : 1 až 10 : 1) za vzniku ethyl 2-methyl-3-oxo-4-fenyl-butanoátu (3,60 g, 16,3 mmol, výtěžek 84,3 %) jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,38–7,28 (m, 3H), 7,25–7,19 (m, 2H), 4,22–4,15 (m, 2H), 3,87 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,65 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,30–1,26 (m, 3H).

Krok B: 2-methylnaftalen-1,3-diol. Roztok ethyl-2-methyl-3-oxo-4-fenyl-butanoátu (3,60 g, 16,3 mmol) v koncentrované kyselině

sírové (19,9 g, 203 mmol) byl míchán při 15 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přelita do ledové vody (30,0 ml) a vzniklá pevná látka byla odebrána filtrací a vysušena ve vakuu, čímž vznikl 2-methylnaftalen-1,3-diol (1,80 g, 10,3 mmol, výtěžek 63,2 %) ve formě červené pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65–7,54 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36–7,31 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,29–4,20 (s, 2H), 2,41–2,24 (s, 3H).

Krok C: 3-methoxy-2-methyl-naftalen-1-ol. 2-methylnaftalen-1,3-diol (1,70 g, 9,76 mmol) byl přidán k HCl/MeOH (2M, 35,0 ml) a výsledná směs byla míchána při 30 °C po dobu 3 dnů. Reakce byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl přečištěn metodou Prep-TLC (petrolether : ethylacetát 1 : 1), čímž vznikne 3-methoxy-2-methyl-naftalen-1-ol (800 mg, 4,25 mmol, 43,5% výtěžek) ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,44–7,38 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Krok D: (3-methoxy-2-methyl-1-naftyl)trifluormethansulfonát. Ke směsi 3-methoxy-2-methyl-naftalen-1-olu (800 mg, 4,25 mmol) a pyridinu (504 mg, 6,38 mmol) v DCM (10,0 ml) byl při 0 °C v atmosféře N₂ po kapkách přidán trifluorctový anhydrid (1,44 g, 5,10 mmol). Směs byla zahřáta na 20 °C a míchána dalších 5 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl přečištěn metodou Prep-TLC (petrolether : ethylacetát 1 : 1), čímž vznikne (3-methoxy-2-methyl-1-naftyl)trifluormethansulfonát (1,30 g, 4,06 mmol, výtěžek 95,5 %) ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,97 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,79–7,74 (m, 1H), 7,52–7,43 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,42 (s, 3H)

Krok E: 1-brom-3-methoxy-2-methyl-naftalen: v uzavřené zkumavce byl přidán (3-methoxy-2-methyl-1-naftyl)trifluormethansulfonát (466 mg, 1,45 mmol), t-Bu-Brettphos (154 mg, 290 umol), bromid draselný (259 mg, 2,17 mmol), PEG-200 (175 mg), 2-butanon (157 mg, 2,17 mmol) a Pd₂(dba)₃ (133 mg, 145 umol) v toluenu (10,0 ml) a směs se 5 minut odplyňovala v N₂. Dále byl po kapkách při 20 °C přidán triisobutylhliník (431 mg, 2,17 mmol). Směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs byla přelita do vody (30,0 ml) a vodná vrstva extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad bezvodým síranem sodným a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku, který byl předčištěn sloupcovou chromatografií

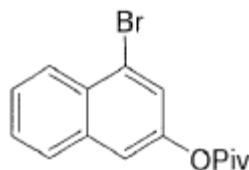
(petrolether/ethylacetát 10 : 1) a poté Prep-TLC (petrolether : ethylacetát 10 : 1) za vzniku 1-brom-3-methoxy-2-methyl-naftalenu (700 mg, 2,79 mmol, výtěžek 64,1 %) ve formě bílé pevné látky. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,26–8,17 (m, 1H), 7,73–7,69 (m, 1H), 7,47–7,40 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,98–3,95 (m, 3H), 2,56 (s, 3H).

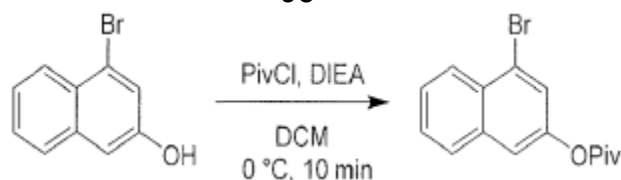
Krok F: 4-brom-3-methyl-naftalen-2-ol: K roztoku 1-brom-3-methoxy-2-methyl-naftalenu (580 mg, 2,31 mmol) a tetrabutylamoniumjodidu (2,13 g, 5,78 mmol) v DCM (11,0 ml) ochlazeném na $-78\text{ }^\circ\text{C}$ byl po kapkách přidáván roztok BCL_3 (1M, 5,78 ml) po dobu 10 minut pod N_2 . Reakční směs byla zahřáta na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána 2 hodiny při pokojové teplotě. Poté bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a zbytek byl přečištěn metodou Prep-TLC (petrolether : ethylacetát 5 : 1), čímž vznikne 4-brom-3-methyl-naftalen-2-ol (500 mg, 2,11 mmol, výtěžek 91,3 %) ve formě bílé pevné látky. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,26–8,15 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 3,6, 6,0 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,56 (s, 3H).

Krok G: 3-benzyloxy-1-brom-2-methyl-naftalen. Ke směsi 4-brom-3-methyl-naftalen-2-olu (265 mg, 1,12 mmol) a benzylbromidu (201 mg, 1,18 mmol) v acetonitrilu (3,00 ml) byl přidán uhlíčan draselný (310 mg, 2,24 mmol) v jedné dávce při $20\text{ }^\circ\text{C}$ pod N_2 . Směs byla dále míchána při $60\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu dvou hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl přečištěn metodou Prep-TLC (petrolether : ethylacetát 5 : 1) za vzniku 3-benzyloxy-1-brom-2-methyl-naftalenu (250 mg, 695 μmol , výtěžek 31,0 %, čistota 91,0 %) ve formě bílé pevné látky. ES+APCI MS m/z 327,0, 329,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Meziprodukt 54

tert-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát

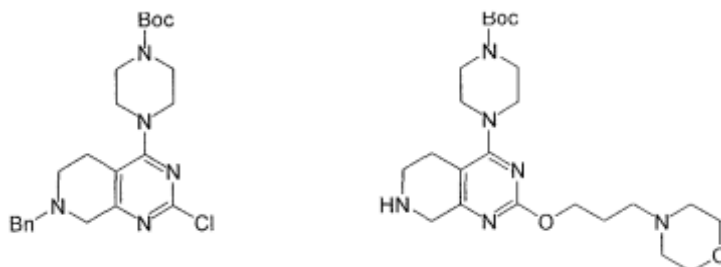




Krok A: (4-brom-2-naftyl)-2,2-dimethylpropanoát. K roztoku 4-bromnaftalen-2-olu (10 g, 44,8 mmol) a TEA (9,07 g, 89,7 mmol) v DCM (200 ml) byl při 0 °C přidán 2,2-dimethylpropanoylchlorid (8,11 g, 67,2 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zchlazena přidávkem vody (50 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem (30 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA = 1 : 0 až 100 : 1) za vzniku (4-brom-2-naftyl) 2,2-dimethylpropanoátu (9 g, 29,3 mmol, výtěžek 65,4 %) jako červeného oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,83–7,77 (m, 1H), 7,63–7,49 (m, 4H), 1,41 (s, 9H).

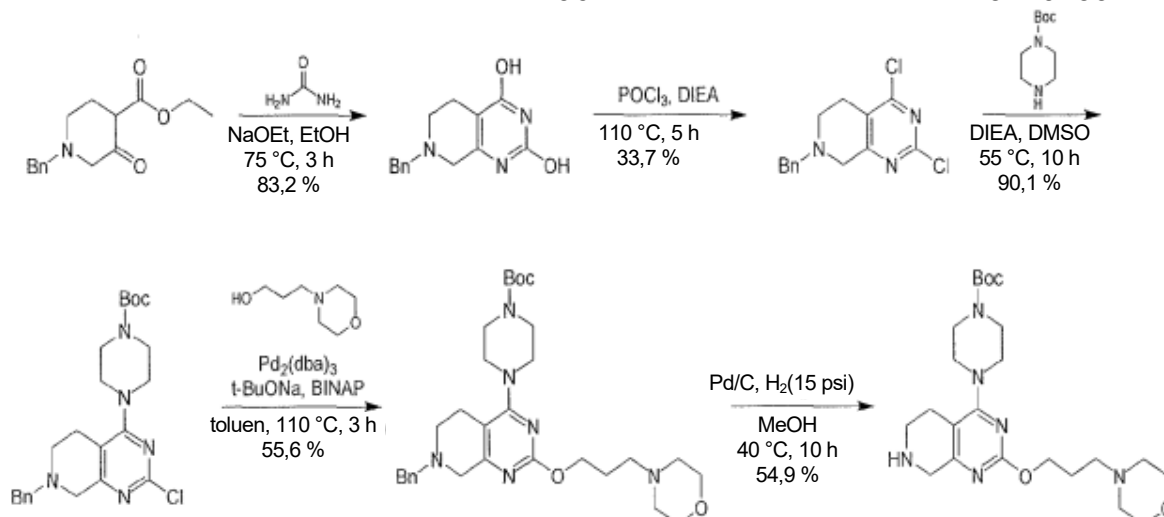
Meziprodukt 55

tert-butyl 4-(2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát.



96

EP3710439 B1



Krok A: 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol. K EtOH (600 ml) byl po částech přidán Na (5,56 g, 241 mmol) a směs byla míchána 1 hodinu. K tomuto roztoku byl přidán ethyl-1-benzyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylát (30,0 g, 100 mmol) a močovina (14,5 g, 242 mmol) a reakční směs byla míchána při 75 °C po dobu 36 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn ve vodě (50 ml) a okyselen přidavkem HCl (120 ml, 2M), přičemž se vysrážela pevná látka. Pevná látka byla zfiltrována a filtrační koláč vysušen ve vakuu za vzniku 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diolu (22,0 g, 83,8 mmol). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,97 (br s, 1H), 10,66 (br s, 1H), 7,55–6,95 (m, 5H), 3,81–3,50 (m, 2H), 3,26–2,91 (m, 2H), 2,77–2,58 (m, 2H), 2,34–2,09 (m, 2H).

Krok B: 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. K roztoku DIEA (30,1 g, 233 mmol) v POCl_3 (330 g, 2,15 mol) byl přidán 7-benzyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol (20,0 g, 77,7 mmol) a reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 5 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (400 ml) a přelit do nas. roztoku NaHCO_3 (200 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována DCM (2×400 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/DCM = 10/1 až 0/1) za vzniku 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (7,70 g, 26,2 mmol). ^1H NR (300 MHz, chloroform- d) δ = 7,43–7,28 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,66 (br s, 2H), 2,84 (br s, 4H).

Krok C: *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboxylát. K roztoku 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (17,3 g, 58,8 mmol) v DMSO (200 ml) byl přidán DIEA (19,0 g, 147 mmol) a *tert*-butylpiperazin-1-karboxylát (11,5 g, 61,7 mmol), a směs byla míchána při 55 °C po dobu 10 hodin. Reakční směs byla přelita do ethylacetátu (200 ml) a promyta vodou (3×200 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn triturací z MTBE (200 ml) za vzniku *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-karboxylátu (24 g, 52,9 mmol). ES+APCI MS m/z 444,2 [M+H]⁺.

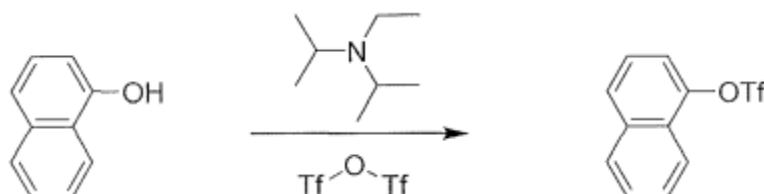
Krok D: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs 3-morfolinopropan-1-olu (11,8 g, 81,1 mmol), *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (18 g, 40,5 mmol), BINAP (5,05 g, 8,11 mmol), t-BuONa (9,74 g, 101 mmol) a Pd₂(dba)₃ (3,71 g, 4,05 mmol) v toluenu (300 ml) byla 3× odplyněna a probublána v N₂ a směs byla míchána při 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla přelita do H₂O (200 ml) a vodná vrstva extrahována ethylacetátem (3×300 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 5/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (14 g, 22,5 mmol). ES+APCI MS m/z 553,4 [M+H]⁺.

Krok E: *tert*-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (14 g, 25,3 mmol) v MeOH (1 l) byl přidán suchý Pd/C (3 g, 10% čistota) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána v H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 40 °C po dobu 10 hodin. Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1TFA)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-

98
5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]
13,9 mmol). ES+APCI MS m/z 463,4 $[M+H]^+$.

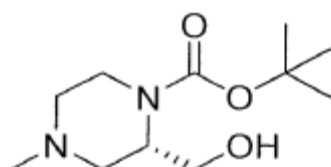
EP3710439 B1
piperazin-1-karboxylátu (6,5 g,

Meziprodukt 56

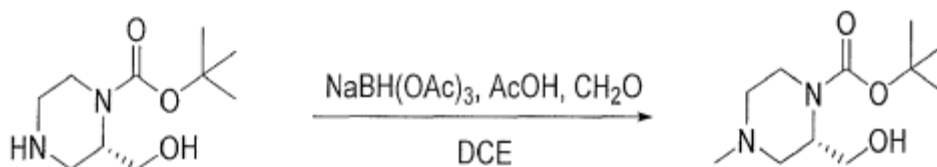


Naftalen-1-yl trifluormethansulfonát. alfa-naftol (4 g, 27,74 mmol) byl rozpuštěn v DCM (200 ml) v baňce se 3 hrdly. Reakce byla ochlazena na 10 °C ve vodní lázni. K roztoku byl po kapkách přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,846 ml, 27,74 mmol) a trifluormethansulfonanhydrid (4,668 ml, 27,74 mmol). Reakce byla míchána při 10 °C po dobu 2 hodin. TLC (25% EtOAc, UV vis) ukázalo, že reakce je dokončena. Organické látky byly rozpuštěny ve vodě (2×) a solném roztoku (2×). Organické látky byly vysušeny nad $mgSO_4$ a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn pomocí normální fázové chromatografie na přístroji CombiFlash (0–12 % EtOAc/hexany). Všechny frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu (6,77 g, 24,51 mmol, výtěžek 88,34 %).

Meziprodukt 57



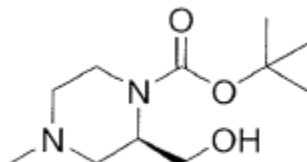
Terc-butyl-(S)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylát



K roztoku (S)-1-Boc-2-hydroxymethylpiperazinu (1,0 g, 4,62 mmol) v DCE (92,47 ml, 4,624 mmol) byl přidán formaldehyd (3,474 ml, 46,24 mmol) (37% roztok ve

vodě) a následně triacetoxyborohydrid sodný (4,9 g, 23,12 mmol). Směs se intenzivně míchala při pokojové teplotě po dobu 2,5 hodiny. Směs byla ošetřena nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (30 ml), míchána 10 min a poté extrahována DCM (3×10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny nad síranem sodným, zfiltrány a zkoncentrovány. ES+APCI MS m/z 231,1 [M+H]⁺.

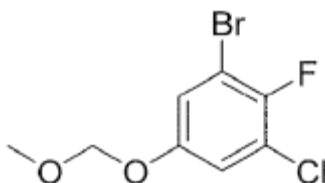
Meziprodukt 58



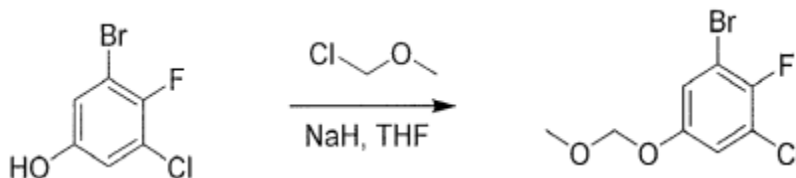
Terc-butyl (R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylát

Titulní sloučenina byla připravena jako v meziproduktu 57, přičemž terc-butyl (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát byl nahrazen (S)-1-Boc-2-hydroxymethylpiperazinem. ES+APCI MS m/z 231,1 [M+H]⁺

Meziprodukt 59



1-brom-3-chlor-2-fluor-5-(methoxymethoxy)benzen

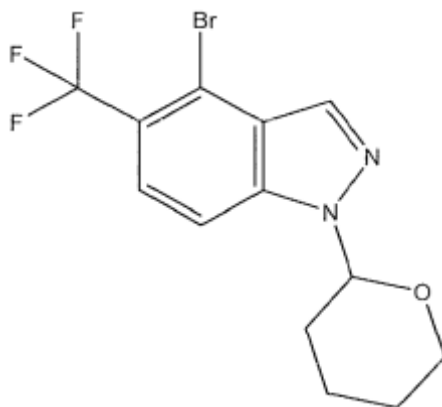


Do baňky s kulatým dnem byl přidán THF (8,87 ml, 4,44 mmol) a následně hydrid sodný, 60% disperze v minerálním oleji (0,213 g, 5,32 mmol). Směs byla ochlazená na 0 °C a poté byl po částech přidán 3-brom-5-chlor-4-fluorfenol (1,0 g, 4,44 mmol). Po ukončení bublání byla výsledná tmavá směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Poté byl přidán chlormethylmethylether (0,421 ml, 5,54 mmol)

a směs byla zahřívána na teplotu okolí, kde byla míchána po dobu 2 hodin. Byl přidán nasycený vodný roztok chloridu amonného a směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována. Surový materiál byl chromatografován (0–15% EtOAc v hexanech) za vzniku čirého oleje.

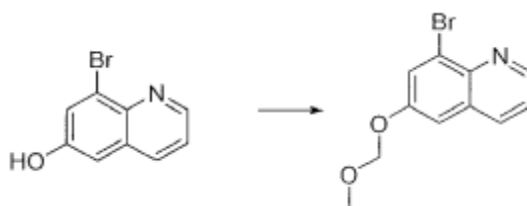
Meziprodukt 60

4-brom-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol



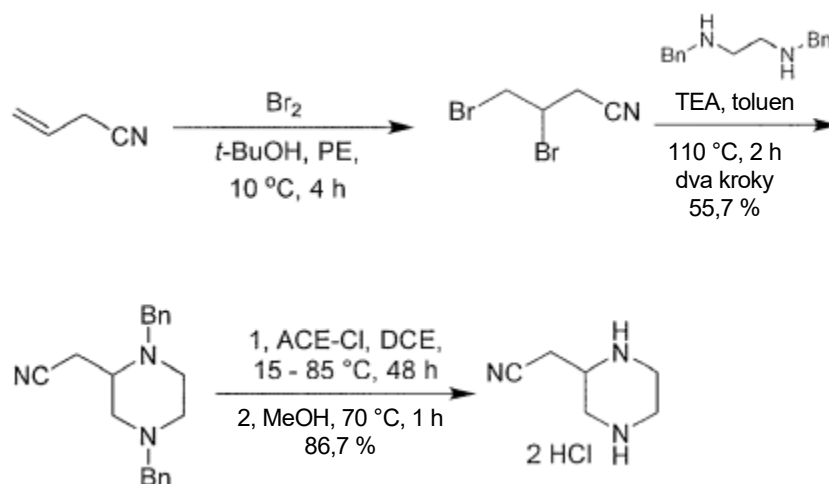
Krok A: 4-brom-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol: K roztoku 4-brom-5-(trifluormethyl)-1H-indazolu (500 mg, 1,89 mmol, 1 eq) v DCM (10 ml) byl přidán 3,4-dihydro-2H-pyran (476 mg, 5,66 mmol, 517 μ l, 3 eq) a TsOH-H₂O (35,9 mg, 188 μ mol, 0,1 eq). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, PE:10 : 1 až 1 : 1) za vzniku 4-brom-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazolu (480 mg, 1,37 mmol, výtěžek 72,9 %) jako žlutého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,20 (s, 1H), 7,69–7,63 (m, 2H), 5,70 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,05–3,96 (m, 1H), 3,79–3,70 (m, 1H), 2,56–2,50 (m, 1H), 2,27–2,04 (m, 2H), 1,80–1,74 (m, 2H), 1,60–1,54 (m, 1H).

Meziprodukt 61



8-brom-6-(methoxymethoxy)chinolin: Míchaná suspenze 8-bromchinolin-6-olu (1,00 g, 4,46 mmol) v DCM (20 ml) byla ochlazena na 0 °C a následně byl po kapkách přidán diisopropylethylamin (1,2 ml, 6,7 mmol, 1,5 eq.), chlor(methoxy)methan (0,41 ml, 5,4 mmol, 1,2 eq.) a reakční směs byla přes noc zahřívána při pokojové teplotě. Poté byl přidán koncentrovaný vodný amoniak (0,5 ml, ~5 mmol) a výsledná směs byla míchána po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Směs byla odpařena ve vakuu a chromatografována na silikagelu, Redisep 40g, za použití 20% EtOAc/hexanu jako eluentu, čímž vznikl bezbarvý prášek (0,52 g, 44 %). ES+APCI MS m/z 268,0, [M+H]⁺.

Meziprodukt 62



K roztoku but-3-enitrilu (80,0 g, 1,19 mol, 96,4 ml, 1,00 eq) v *tert*-butanolu (130 ml) a petroletheru (480 ml) byl přidán roztok Br₂ (191 g, 1,19 mol, 61,5 ml, 1,00 eq) v *tert*-butanolu-(130 ml). Směs byla míchána při 10 °C po dobu 4 hodin. Směs byla použita do dalšího kroku bez jakéhokoli zpracování.

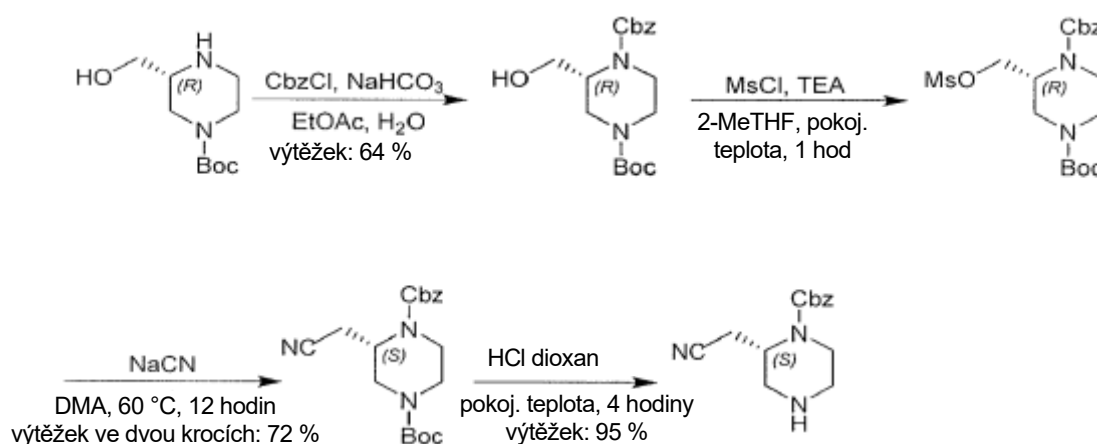
K výše uvedené směsi (274 ml) byl přidán roztok *N,N'*-dibenzylethan-1,2-diaminu (160 g, 445 mmol, 157 ml, 2 HOAc) a Et₃N (178 g, 1,76 mol, 245 ml) v toluenu (300 ml). Po 2 hodinách míchání při 110 °C byla směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1) za vzniku 2-(1,4-dibenzylpiperazin-2-yl)acetonitrilu (75,0 g, 246 mmol, dvoustupňový výtěžek 55,7 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 306.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,37–7,23 (m, 10H), 3,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,60–3,42 (m, 3H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,95–2,83 (m, 1H), 2,69–2,53 (m, 4H), 2,52–2,35 (m, 3H).

K roztoku 2-(1,4-dibenzylpiperazin-2-yl)acetonitrilu (160 g, 524 mmol, 1,00 eq) v dichlorethanu (1,50 l) byl při 15 °C přidán 1-chlorethylkarbonochloridát (300 g, 2,10 mol, 4,00 eq). Po 48hodinovém míchání při 85 °C byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl poté přenesen do methanolu (1,50 l) a zahříván k refluxu po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována. Pevná látka byla ošetřena methyl-*tert*-butyletherem (1,00 l), 2-piperazin-2-ylacetonitril (meziprodukt 62, 90,0 g, 454 mmol, výtěžek 86,7 %, 2HCl) byl získán jako bílá pevná látka a použit pro další krok bez dalšího čištění.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 10,19 (br s, 2H), 4,01–3,73 (m, 1H), 3,69–3,41 (m, 4H), 3,32 (dt, J = 2,8, 13,2 Hz, 1H), 3,27–3,10 (m, 3H).

Meziprodukt 63



K roztoku *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (80,0 g, 370 mmol, 1,0 eq) v ethylacetátu (1400 ml) byl přidán NaHCO_3 (93,2 g, 1,11 mol, 43,2 ml, 3,0 eq), H_2O (700 ml) a benzylnkarbonochloridát (82,0 g, 481 mmol, 68,4 ml, 1,30 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodina. Po dokončení byla organická fáze oddělena, promyta vodou (2×500 ml), vysušena nad Na_2SO_4 a zfiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 40/1 až 1/1). Produkt 1-benzyl-4-*tert*-butyl (2*R*)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát

(85,0 g, 235 mmol, 64% výtěžek, 96% čistota) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M-99]: 251.

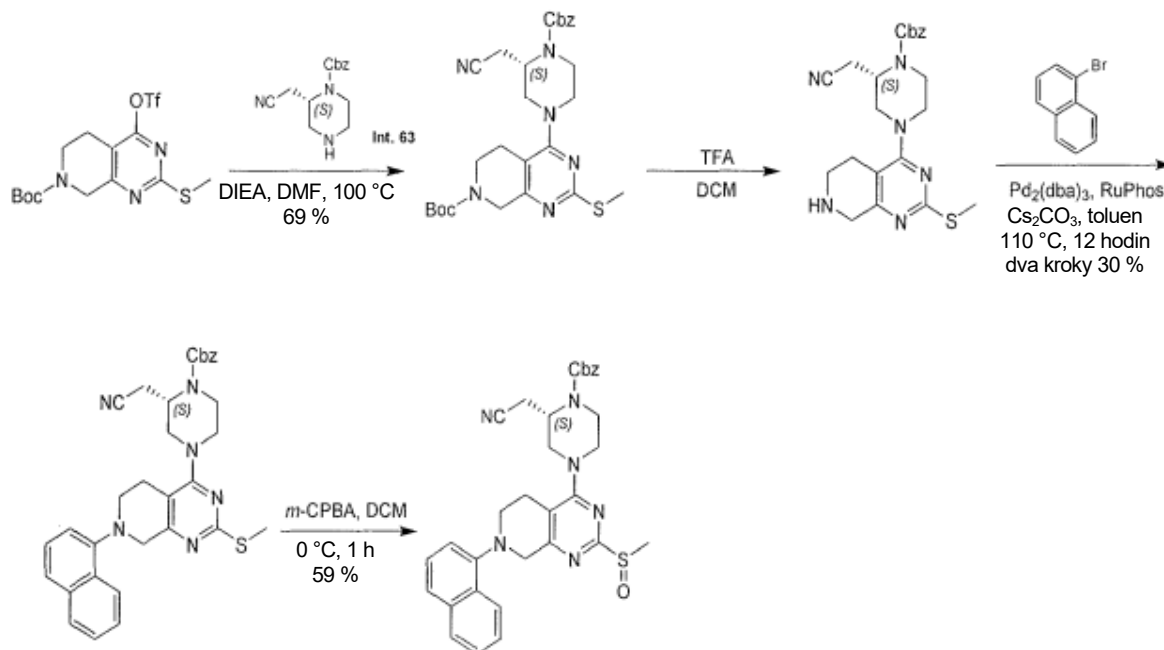
K roztoku 1-benzyl-4-*terc*-butyl (2*R*)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (20,0 g, 57,1 mmol, 1,0 eq) v 2-methyltetrahydrofuranu (240 ml) byl přidán TEA (17,3 g, 171,23 mmol, 23,8 ml, 3,0 eq) a methanesulfonylchlorid (7,74 g, 67,6 mmol, 5,23 ml, 1,18 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zchlazena přidávkem 150 ml H₂O při teplotě 20 °C. Reakční směs byla extrahována ethylacetátem (2×300 ml). Organické vrstvy byly promyty H₂O (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zfiltrány. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. 1-benzyl 4-*terc*-butyl (2*R*)-2-(methylsulfonyloxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát (22,0 g, surový) byl získán jako žlutý olej. Surový produkt byl použit přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění.

K roztoku 1-benzyl 4-*terc*-butyl (2*R*)-2-(methylsulfonyloxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (22,0 g, 51,3 mmol) v DMA (150 ml) byl přidán NaCN (10,4 g, 211 mmol). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku olejového zbytku. Zbytek byl zředěn H₂O (40,0 ml) a extrahován ethylacetátem (3×50,0 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (80,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 40/1 až 5 : 1) Produkt 1-benzyl-4-*terc*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát (18,5 g, 46,4 mmol, dvoukrokový výtěžek 72 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 360.

K roztoku 1-benzyl-4-*terc*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (18,5 g, 43,3 mmol, 1,00 eq) v dioxanu (40,0 ml) byl přidán HCl-dioxan (4M, 54,1 ml, 5,0 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla reakční směs doplněna NaHCO₃ na pH>7 a zkoncentrována za sníženého tlaku za účelem odstranění dioxanu. Zbytek byl zředěn H₂O (50,0 ml) a extrahován ethylacetátem (3×50,0 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty H₂O (20,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Produkt benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 63, 11,5 g, 91,8% čistota, 95% výtěžek) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 260.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,37–7,31 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,49 (br, s, 1H), 3,93 (br, s, 1H), 3,07–2,81 (m, 5H), 2,78–2,54 (m, 2H).

Meziprodukt 64



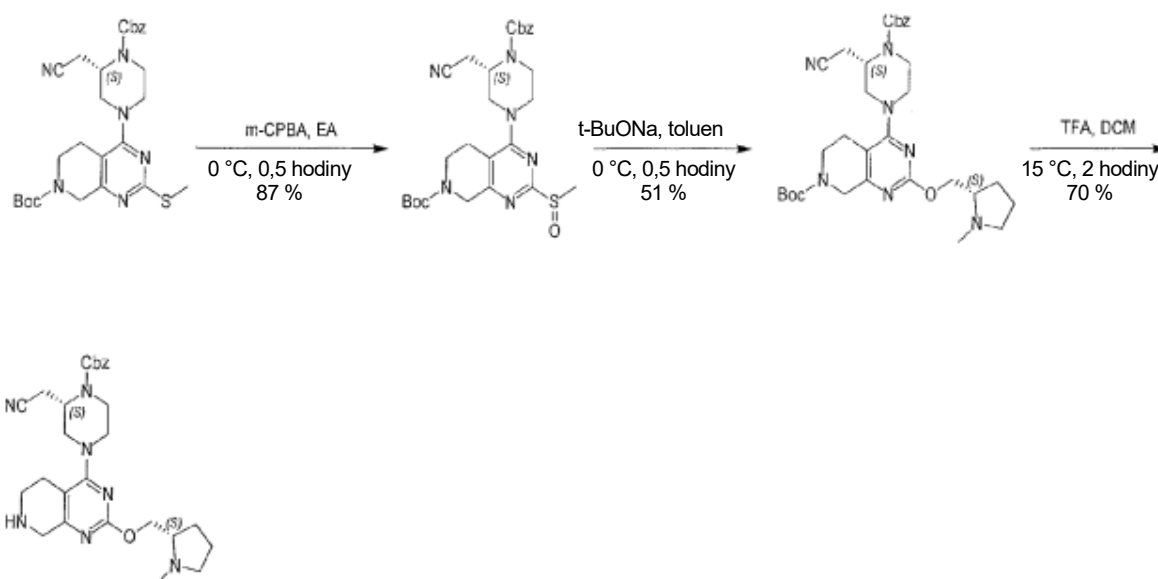
Směs *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,81 g, 8,87 mmol, 1,0 eq), benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 63, 2,30 g, 8,87 mmol, 1,0 eq), DIEA (3,44 g, 26,6 mmol, 4,63 ml, 3,0 eq) v DMF (20,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána v N_2 a poté byla směs míchána při 100 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát=3/1 až 1 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,6 g, 6,16 mmol, 69% výtěžek, 92,2% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 539.

Směs *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (6,0 g, 11,1 mmol, 1,0 eq), TFA (30,8 g, 270 mmol, 20,0 ml, 24,3 eq) v DCM (20,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána v N_2 a poté byla směs míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs zchlazena nasyceným roztokem NaHCO_3 (500 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (3×300 ml) a organická vrstva

byla vysušena nad Na_2SO_4 a zfiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,8 g, surový) jako žluté pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění.

Směs benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,8 g), 1-bromnaftalenu (3,8 g, 18,35 mmol, 2,55 ml), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,0 g, 1,09 mmol), RuPhos (1,02 g, 2,19 mmol) a Cs_2CO_3 (12,0 g, 36,8 mmol) v toluenu (30,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána N_2 a poté byla směs míchána při 100 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs zfiltrována. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku olejového zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát=5/1 až 3 : 1) za vzniku benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,2 g, 3,31 mmol, čistota 85,3 %, dvoukrokový výtěžek 30 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, *M*+1]: 565.

Směs benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,8 g, 3,97 mmol, 1,0 eq), *m*-CPBA (1,05 g, 5,16 mmol, 1,3 eq) v DCM (4,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána v N_2 a poté byla směs míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Po dokončení se reakce ukončí přidáním nasyceného roztoku Na_2SO_3 (50 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (3×10 ml). Kombinovaná organická vrstva byla vysušena pomocí Na_2SO_4 a zfiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno za vzniku olejového zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , methanol/ethylacetát=1/20 až 1 : 10) za vzniku benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 1,5 g, 2,35 mmol, 59% výtěžek, 90,8% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, *M*+1]: 581.

Meziprodukt 65

K roztoku *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (24,3 g, 45,0 mmol, 1,0 eq) v ethylacetátu (480 ml) byl při 0 °C po částech přidán *m*-CPBA (8,69 g, 42,8 mmol, čistota 85 %, 0,95 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (50,0 ml) a extrahována ethylacetátem (2×300 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Směs byla neutralizována nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zkoncentrována ve vakuu pro odstranění MeCN a extrahována ethylacetátem (3×1000 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (22,8 g, 39,3 mmol, 87% výtěžek, 95,8% čistota) ve formě žluté pevné látky.

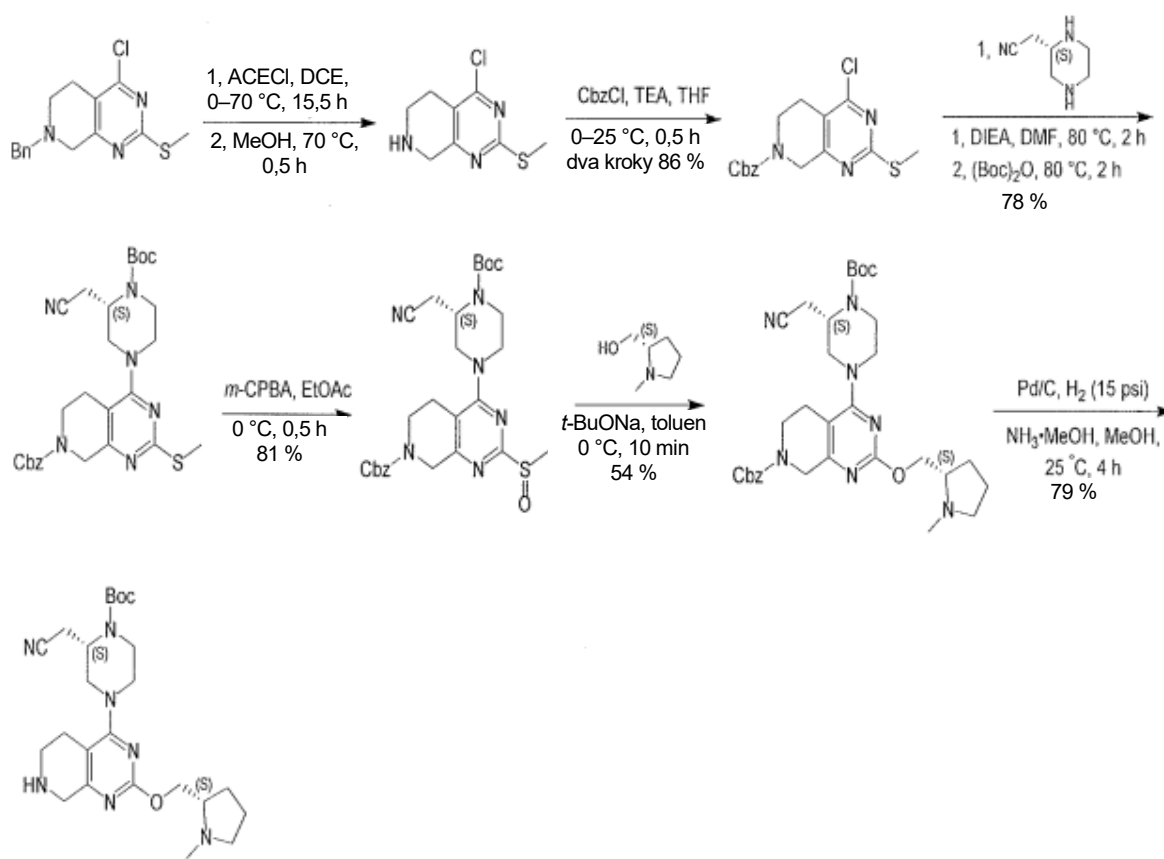
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,37–7,23 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,75–4,41 (m, 3H), 4,17–4,05 (m, 2H), 3,86 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,81–3,62 (m, 1H), 3,46–3,18 (m, 3H), 3,10 (d, *J* = 3,6, 12,0 Hz, 1H), 2,81 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,77–2,56 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

K roztoku *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-

7-karboxylátu (5,0 g, 9,01 mmol, 1,0 eq) a [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (1,82 g, 15,8 mmol, 1,88 ml, 1,75 eq) v toluenu (50,0 ml) byl přidán t-BuONa (1,73 g, 18,0 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna studenou vodou (50,0 ml) a extrahována ethylacetátem (5×50,0 ml). Spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, PE : EA = 10 : 1 – EA : MeOH = 5 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (2,80 g, 4,62 mmol, výtěžek 51,0 %) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,44–7,35 (m, 5H), 5,21 (s, 2H), 4,73–4,54 (m, 2H), 4,44–4,33 (m, 2H), 4,22–4,10 (m, 2H), 3,41–3,93 (m, 1H), 3,82 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,39–3,22 (m, 3H), 3,11 (br t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,99 (d, *J* = 3,6, 12,8 Hz, 1H), 2,90–2,56 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,07–2,02 (m, 1H), 1,91–1,76 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

K roztoku *tert*-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (2,40 g, 3,96 mmol, 1,0 eq) v DCM (8,0 ml) byl přidán TFA (13,9 g, 122 mmol, 9,0 ml, 30,7 eq). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována. Zbytek byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (20,0 ml) a extrahován DCM (5×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována. Produkt benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 65, 1,40 g, 2,77 mmol, 70% výtěžek) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 506.

Meziprodukt 66

Krok

A:

K

roztoku

7-benzyl-4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (20,0 g, 65,4 mmol, 1 eq) v DCE (200 ml) byl při 0 °C přidán 1-chlorethylkarbonochloridát (28,1 g, 196 mmol, 3 eq). Směs byla míchána 30 minut při 0 °C a 15 hodin při 70 °C. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v MeOH (200 ml) a míchán při 70 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl triturován methyl *tert*-butyletherem (60 ml). Sraženina byla odebrána filtrací, promyta methyl *tert*-butyletherem (20 ml) a vysušena ve vakuu za vzniku 4-chlor-2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidinu (17,2 g, surový, HCl) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ = 4,35 (s, 2H), 3,60 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H).

Krok B: K roztoku 4-chlor-2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidinu (16,5 g, surový, HCl) a TEA (20,0 g, 196 mmol, 27,3 ml) v THF (400 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán benzylnkarbonochloridát (16,7 g, 98,1 mmol, 13,9 ml).

Směs byla míchána při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (80 ml) a organická vrstva byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (200 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad MgSO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 80/1 až 5/1) za vzniku benzyl 4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (19,6 g, 50,4 mmol, dvoukrokový výtěžek 86 %, čistota 90 %) jako žlutého oleje.

^1H NMR (300 MHz, chloroform- d) δ = 7,37 (s, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,877 (d, J = 8,0, 2H), 2,80 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Krok C: K roztoku benzyl 4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (21,5 g, 55,3 mmol, 1,00 eq) v DMF (400 ml) byl přidán DIEA (35,7 g, 277 mmol, 48,2 ml, 5,00 eq) a 2-[(2S)-piperazin-2-yl]acetonitril (6,92 g, 55,3 mmol, 1,00 eq). Po 2 hodinách míchání při 80 °C byl do výše uvedené směsi přidán $(\text{Boc})_2\text{O}$ (60,4 g, 277 mmol, 63,5 ml, 5,00 eq) a míchán při 80 °C další 2 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (800 ml) a extrahována EtOAc (2×400 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (300 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 10/1 až 1/1) za vzniku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (24,3 g, 43,0 mmol, 78% výtěžek, 95% čistota) jako žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,43–7,29 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,76–4,54 (m, 2H), 4,46 (br d, J = 18,4 Hz, 1H), 4,08–3,69 (m, 4H), 3,53–3,35 (m, 1H), 3,34–3,03 (m, 2H), 3,03–2,89 (m, 1H), 2,81–2,55 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

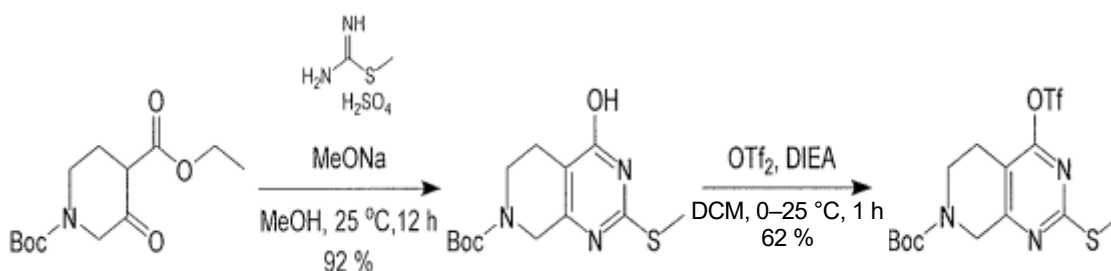
Krok D: K roztoku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (24,3 g, 45,1 mmol, 1 eq) v EtOAc (480 ml) byl přidán *m*-CPBA (8,70 g, 42,9 mmol, 85% čistota, 0,95 eq) po částech při 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (800 ml). PH bylo upraveno na 8 pomocí NaHCO_3 a organická vrstva byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (2×400 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve

vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EtOAc/MeOH 100/1 až 10/1) za vzniku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (20,9 g, 36,4 mmol, 81% výtěžek, 96% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+11]: 555.

Krok E: K roztoku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (20,9 g, 37,6 mmol, 1 eq) a [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (8,67 g, 75,3 mmol, 8,94 ml, 2 eq) v toluenu (400 ml) byl přidán *t*-BuONa (7,23 g, 75,3 mmol, 2 eq) při 0 °C. Po 10 minutách míchání při 0 °C byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (200 ml) a extrahován EtOAc (2×400 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Směs byla neutralizována nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zkoncentrována ve vakuu pro odstranění MeCN a extrahována EtOAc (2×1000 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (13,5 g, 20,5 mmol, 54% výtěžek, 92% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 606.

Krok F: K roztoku benzyl 4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,50 g, 5,78 mmol, 1 eq) v MeOH (60,0 ml) byl přidán NH₃/MeOH (60,0 ml), Pd/C (1,00 g, čistota 10 %) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána v H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 25 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byl katalyzátor odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 2,33 g, 4,55 mmol, 79% výtěžek, 92% čistota) jako žlutá pevná látka, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,58 (br s, 1H), 4,34 (dd, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 6,8, 10,8 Hz, 1H), 4,08–3,88 (m, 4H), 3,84 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,25–3,03 (m, 4H), 3,01–2,88 (m, 2H), 2,82–2,51 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (dt, *J* = 7,2, 9,2 Hz, 1H), 2,11–1,97 (m, 1H), 1,92–1,75 (m, 3H), 1,50 (s, 9H).

Meziprodukt 67

tert-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát

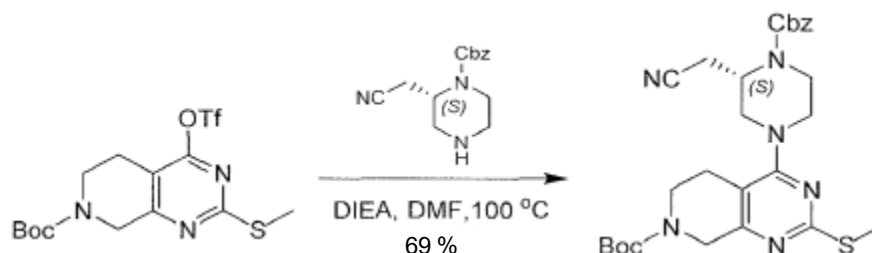
Krok A: *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K míchanému roztoku 1-*tert*-butyl 4-ethyl 3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylátu (50,0 g, 184 mmol, 1,00 eq) v MeOH (1,00 l) při 25 °C v dusíkové atmosféře byl přidán NaOMe (49,8 g, 921 mmol, 5,00 eq) a následně 2-methylisothiomočovina (62,4 g, 331 mmol, 1,80 eq, H₂SO₄) ve formě pevné látky. Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla okyselena HCl (2M) na pH ~ 5 a poté byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku za účelem odstranění MeOH. Zbytek byl suspendován v 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody a rychle míchán. Suspenze byla zfiltrována a bílá pevná látka byla odebrána. Filtrát byl oddělen a organické látky promyty vodou (1×300 ml) a solankou (1×200 ml). Organické látky byly izolovány, vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány na bílou pevnou látku. *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (51,0 g, 138 mmol, 75,4% výtěžek, 81% čistota) byl získán jako bílá pevná látka a použit přímo pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [M+1]: 298.

¹H NMR (400MHz, chloroform-*d*) δ = 4,33 (s, 2H), 3,61 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,68–2,49 (m, 5H), 1,50 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K míchané suspenzi *tert*-butyl 4-hydroxy-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (51,0 g, 171 mmol, 1,00 eq) v DCM (500 ml) při 0 °C byl přidán DIEA (44,3 g, 343 mmol, 59,9 ml, 2,00 eq), následovaný Tf₂O (72,6 g, 257 mmol, 42,4 ml, 1,50 eq) v dusíkové atmosféře. Okamžitě se vytvořil hnědý roztok. Po 16 hodinách míchání při

25 °C byla reakce zkoncentrována za vzniku hnědého oleje. Hnědý olej byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/0 až 10/1). Titulní sloučenina *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (46,0 g, 107 mmol, 62% výtěžek) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [M+1]: 430.

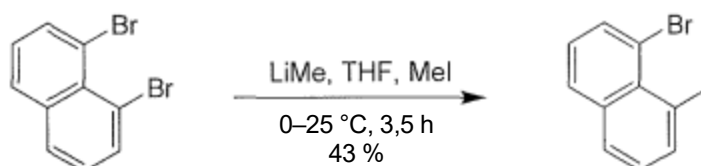
Meziprodukt 68



tert-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát

Krok A: *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Směs *tert*-butyl 2-methylsulfanyl-4-(trifluormethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,81 g, 8,87 mmol, 1,0 eq), benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 63, 2,30 g, 8,87 mmol, 1,0 eq), DIEA (3,44 g, 26,6 mmol, 4,63 ml, 3,0 eq) v DMF (20,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána v N₂ a poté byla směs míchána při 100 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3/1 až 1 : 1) za vzniku titulní sloučeniny *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,6 g, 6,16 mmol, 69% výtěžek, 92,2% čistota) jako žlutá pevná látka.

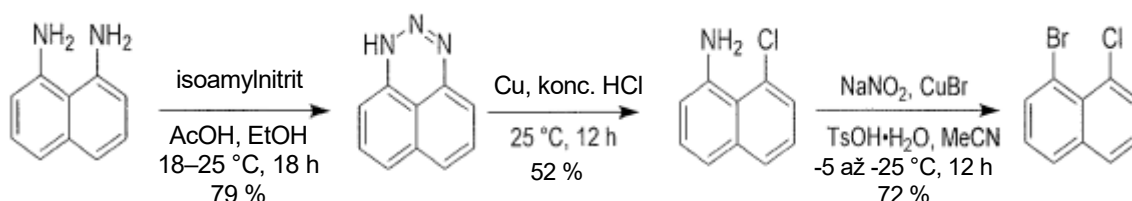
Meziprodukt 69



1-brom-8-methylnaftalen

Krok A: 1-brom-8-methyl-naftalen. K roztoku 1,8-dibromnaftalenu (1 g, 3,50 mmol, 1 eq) v THF (20 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán MeLi (1,6 M v diethyletheru, 2,62 ml, 1,2 eq). Po 30 minutách míchání při 0 °C byl po kapkách přidán jodmethan (3,38 g, 23,8 mmol, 1,48 ml, 6,81 eq). Směs byla zahřáta na 25 °C a míchána další 3 hodiny. Reakční směs byla zchlazena vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 45% – 70%, 28 min; 40% min). Titulní sloučenina 1-brom-8-methyl-naftalen (340 mg, 1,49 mmol, 43% výtěžek, 97% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka po lyofilizaci.

¹H NMR (400MHz, chloroform-d) δ = 7,75 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1H), 7,66–7,59 (m, 1H), 7,30–7,22 (m, 2H), 7,13 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H).

Meziprodukt 70

1-brom-8-chloronaftalen

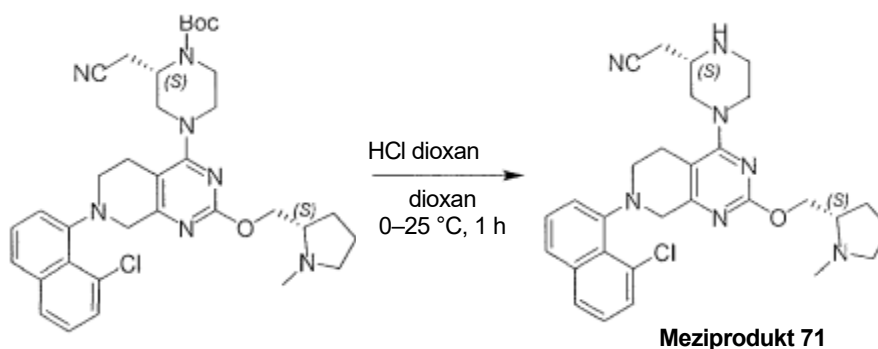
Krok A: 1H-nafto[1,8-de][1,2,3]triazin. K roztoku naftalen-1,8-diaminu (100 g, 632 mmol, 1 eq) v AcOH (200 ml) a EtOH (1000 ml) byl přidán isoamyl nitrit (72,6 g, 619 mmol, 83,4 ml, 0,98 eq) po kapkách po dobu 2 hodin při teplotě regulované mezi 18 a 21 °C ve studené vodní lázni. Po přidání byla vzniklá červená suspenze míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Pevná látka byla shromážděna filtrací, promyta ethanolem (2×500 ml) a vysušena ve vakuu. Sloučenina 1H-nafto[1,8-de][1,2,3]triazin (84 g, 496 mmol, 79% výtěžek) byla získána jako červená krystalická pevná látka a přímo použita v dalším kroku bez čištění. LCMS [ESI, M+1]: 170.

Krok B: 8-chlor-naftalen-1-amin. K roztoku 1*H*-nafto[1,8-de][1,2,3]triazinu (84 g, 496 mmol, 1 eq) v HCl (1,5 l) byla přidána Cu (2,10 g, 33,1 mmol, 234 ul, 0,0665 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Výsledná směs byla zředěna vodou (500 ml) a zahřívána při 85 °C po dobu 30 minut. Vzniklý téměř čirý vodný roztok byl zfiltrován, ochlazen, bazifikován vodným amoniakem (až do modré barvy lakmusového papírku) a roztok byl extrahován etheracetátem (2×1000 ml). Kombinované extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 200/1 až 5/1). Sloučenina 8-chlor-naftalen-1-amin (57 g, 259 mmol, 52% výtěžek, 81% čistota) byla získána jako červená pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 178.

Krok C: 1-brom-8-chlor-naftalen. K roztoku 8-chlor-naftalen-1-aminu (57 g, 320 mmol, 1 eq) a TsOH·H₂O (219 g, 1,16 mol, 3,6 eq) v MeCN (1000 ml) byl přidán roztok NaNO₂ (39,8 g, 577 mmol, 1,8 eq) a CuBr (138 g, 963 mmol, 29,3 ml, 3 eq) v H₂O (120 ml) při -5 °C, poté byla reakční směs míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přidána do nasyceného roztoku Na₂SO₃ (100 ml) a míchána 15 minut, poté extrahována ethylacetátem (3×1000 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (500 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether). Titulní sloučenina 1-brom-8-chlor-naftalen (56 g, 229 mmol, 72% výtěžek, 99% čistota) byla získána jako bílá pevná látka.

¹H NMR (400MHz, chloroform-*d*) δ = 7,93 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 1,2, 8,4, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,2, 8,4, 1H), 7,67 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Meziprodukt 71



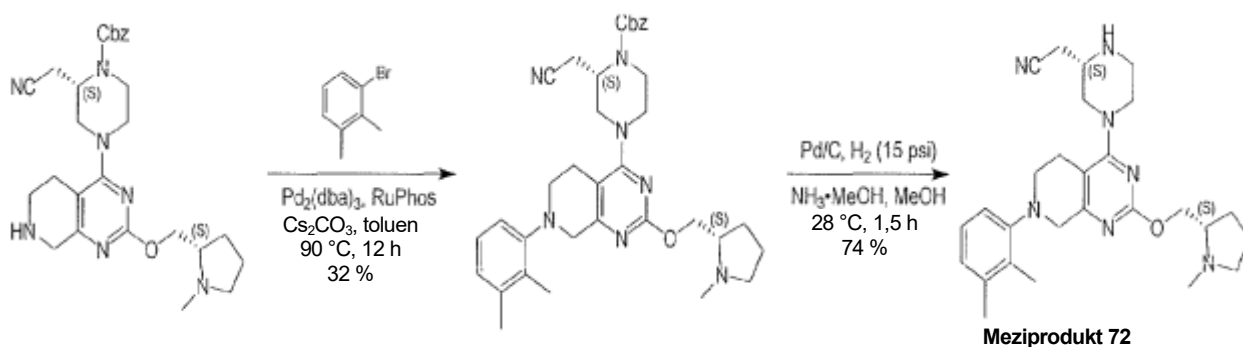
2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,5 g, 791 umol, 1 eq) v dioxanu (5 ml) byl při 0 °C přidán HCl-dioxan (4M, 5,00 ml, 25,3 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku nečistého produktu (500 mg, surový, HCl) ve formě hnědé pevné látky. 60 mg nečistého produktu bylo přečištěno pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda(0,04% NH₃•H₂O + 10mM NH₄HCO₃) – ACN]; B%: 50% – 80%, 10 min). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (19,3 mg, 36,1 umol, 34% výtěžek čištění, 99,2% čistota) ve formě bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:532.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J* = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 7,36–7,29 (m, 1H), 7,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,46–4,34 (m, 2H), 4,15 (td, *J* = 6,4, 10,6 Hz, 1H), 4,04 (br d, *J* = 12,4 Hz, 0,5H), 3,95–3,79 (m, 2H), 3,74 (br d, *J* = 12,8 Hz, 0,5H), 3,63–3,48 (m, 1H), 3,40–2,99 (m, 7H), 2,98–2,80 (m, 2H), 2,73–2,61 (m, 1H), 2,60–2,49 (m, 3H), 2,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,82–1,68 (m, 3H).

Meziprodukt 72



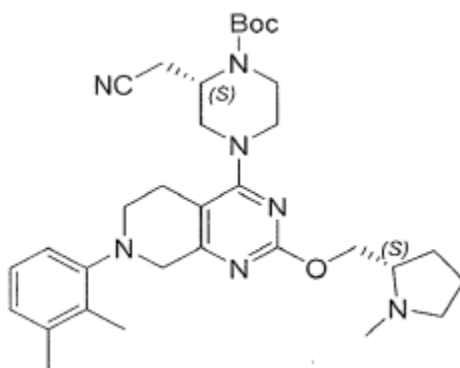
2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril

Krok A: (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2- [[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,22 g, 1,98 mmol, 1,0 eq), 1-brom-2,3-dimethyl-benzenu (1,10 g, 5,93 mmol, 802 ul, 3,0 eq), Cs₂CO₃ (1,93 g, 5,93 mmol, 3 eq), RuPhos (185 mg, 396 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (181 mg, 198 umol, 0,1 eq) v toluenu (8 ml) byla odplyněna a poté zahřívána na 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (20 ml) a extrahován EtOAc (3×30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Odebrané požadované frakce byly neutralizovány nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a zkoncentrovány ve vakuu, aby se odstranil MeCN, a poté extrahovány EtOAc (3×50 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (380 mg, 623 umol, 32% výtěžek, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 610.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (20 ml) při -70 °C po dobu 30 minut. Roztok benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (380 mg, 623 umol, 1,0 eq) byl přidán do výše uvedeného roztoku a následně bylo přidáno Pd/C (200 mg, 10% čistota) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána v H₂. Reakce byla míchána pod H₂ (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byl katalyzátor odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za vzniku titulóvní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (230 mg, 459 umol, 74% výtěžek, 95% čistota) jako žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,11 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 4,39 (dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 4,02–3,95 (m, 3H), 3,84–3,78 (m, 1H), 3,31–3,19 (m, 1H), 3,17–3,04 (m, 5H), 3,04–2,95 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 9,2, 11,6 Hz, 1H), 2,76–2,62 (m, 3H), 2,58–2,50 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29–2,23 (m, 4H), 2,12–2,00 (m, 1H), 1,89–1,76 (m, 3H).

Meziprodukt 73



tert-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát

Krok A: *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

Směs *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (1,60 g, 3,96 mmol, 1,0 eq), 1-brom-2,3-dimethyl-benzenu (1,61 g, 8,70 mmol, 1,18 ml, 2,20 eq), Pd₂(dba)₃ (362 mg, 395 umol, 0,10 eq), RuPhos (369 mg, 791 umol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (3,87 g, 11,9 mmol, 3,0 eq) v toluenu (8,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo promyto vodou (20,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3×30,0 ml). Kombinované extrakty byly promyty solným roztokem (80,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát=3 : 1 až etylacetát : methanol = 10 : 1). Sloučenina *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (900 mg, 1,59 mmol, 40% výtěžek, 90% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 509.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,11 (t, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,95(d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,10–3,93 (m, 4H), 3,89 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 3,6 Hz, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,24–3,05 (m, 3H), 3,05–2,95 (m, 1H), 2,89–2,67 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

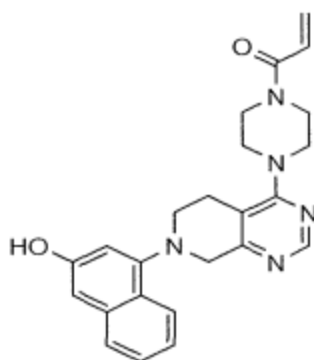
Směs *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 983 umol, 1,0 eq), kyseliny 3-chlorbenzenkarboperoxové (200 mg, 983 umol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 0 °C po dobu 30 min v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo promyto vodou (10,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Kombinované extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát=3 : 1 až etylacetát : methanol = 10 : 1). Sloučenina *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (450 mg, 793 umol, 81% výtěžek, 93% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:525.

Krok C: *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,52 mmol, 1,0 eq), [(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (369 mg, 3,20 mmol, 380 ul, 2,10 eq), *t*-BuONa (293 mg, 3,05 mmol, 2,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byla 3× odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 0 °C po dobu 30 min v atmosféře N₂. Reakce byla zastavena vodou (20,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (3×30,0 ml). Kombinované extrakty byly promyty solným roztokem (80,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát = 5 : 1 až dichlormethan : methanol=10 : 1). Titulní sloučenina *tert*-butyl

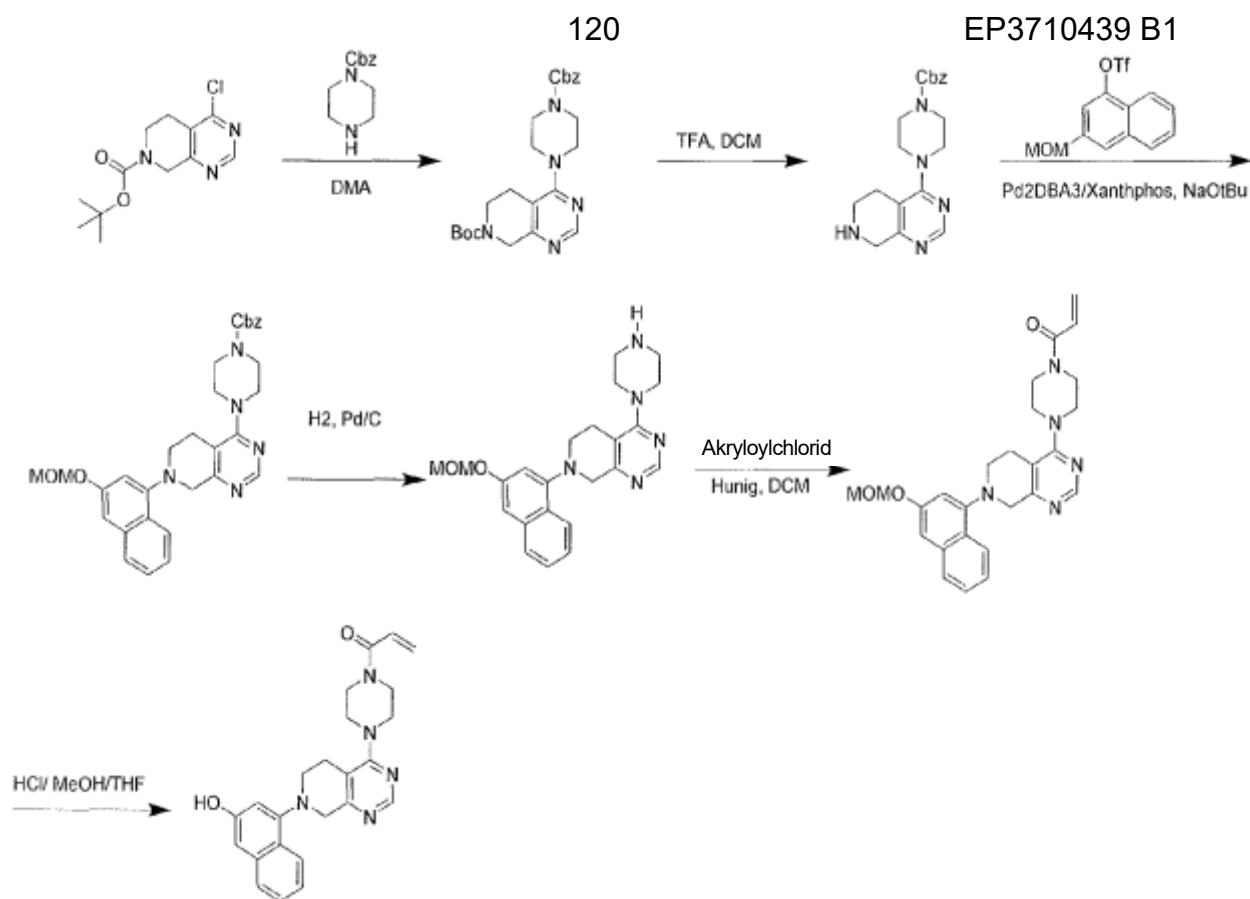
(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (740 mg, 1,22 mmol, 80% výtěžek, 95% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 576.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,10 (t, $J = 15,2$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,39 (dd, $J = 4,8$ Hz, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,13–4,00 (m, 4H), 3,89 (br d, $J = 12,4$ Hz 1H), 3,27–3,13 (m, 3H), 3,13–2,95 (m, 3H), 2,87–2,65 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,09–2,06 (m, 1H), 2,06–2,04 (m, 1H), 1,93–1,62 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Příklad 1



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Ve 2 ml dimethylacetamidu byl zkombinován terc-butyl 4-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1,0 g, 3,7 mmol), triethylamin (1,0 ml, 7,4 mmol) a benzyl 1-piperazinkarboxylát (0,86 ml, 4,4 mmol). Reakční nádoba byla uzavřena a reakční směs byla za míchání zahřáta na 90 °C. Po 5 hodinách byla reakce zředěna solným roztokem a extrahována methyl t-butyl etherem. Kombinované organické vrstvy byly postupně promyty nasyceným chloridem amonným a solankou, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány za sníženého tlaku na hustý olej. Olej byl chromatograficky (RediSep[®], 24 g) eluován ethylacetátem/hexany v poměru 1 : 1 za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (1,3 g, 2,9 mmol, výtěžek 77 %). ES+APCI MS m/z 454,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (1,58 g, 3,484 mmol) v dichlormethanu (11,61 ml, 3,484 mmol) byla přidána kyselina trifluorctová (2,668 ml, 34,84 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakce byla

zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl odebrán v dichlormethanu. Roztok byl postupně promyt 1M NaOH a solankou, vysušen nad Na₂SO₄, zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Biotage Isolera, 24G Isco RediSep® Gold, 10 až 20% methanol/dichlormethan), čímž byl získán produkt (1,1 g, 89 %) ve formě bělavé pěny. ES+APCI MS m/z 354,2 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Do lahvičky byly přidány tris(dibenzylideneaceton)dipalladium (0) (0,0069 g, 0,0075 mmol), racemic-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (0,0096 g, 0,015 mmol) a toluen (0,62 ml, 0,19 mmol). Směs byla po dobu 5 minut probublávána argonem a poté byla lahvička uzavřena a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 15 minut. Směs byla ochlazena na teplotu okolí a poté byl přidán terc-butoxid sodný (0,036 g, 0,37 mmol), následovaný 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenem (0,050 g, 0,19 mmol) a benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátem (0,13 g, 0,37 mmol). Lahvička byla uzavřena a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 20 hodin. Směs byla ochlazena na teplotu okolí, zředěna dichlormethanem a přefiltrována přes GF/F papír. Filtrát byl zkoncentrován a přečištěn sloupcovou chromatografií (Biotage Isolera, 12g Isco RediSep®, 10–50% ethylacetát/dichlormethan), čímž byl získán produkt (0,062 g, 61 %) ve formě bělavé pěny. ES+APCI MS m/z 540,3 [M+H]⁺.

Krok D: 7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin: K roztoku benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,061 g, 0,11 mmol) v ethanolu (1,1 ml, 0,11 mmol) a tetrahydrofuranu (1,1 ml, 0,11 mmol) bylo přidáno palladium (0,024 g, 0,011 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O). Do reakční nádoby byla podtlakem zavedena atmosféra H₂ a reakční směs byla udržována v atmosféře H₂. Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2,5 hodiny, poté byla zředěna methanolem a přefiltrována přes GF/F papír. Bezbarvý filtrát byl zkoncentrován ve vakuu toluenem za vzniku bělavé pěny (0,048 g, 105 %), která byla použita přímo v dalším kroku. ES+APCI MS m/z 406,2 [M+H]⁺.

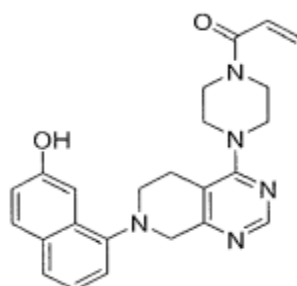
Krok E: 1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K suspenzi 7-(3-

(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidinu (0,046 g, 0,11 mmol) v dichlormethanu (1,1 ml, 0,11 mmol) při pokojové teplotě byl přidán akryloylchlorid (1,2 ml, 0,12 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v dichlormethanu) a následně triethylamin (0,032 ml, 0,23 mmol). Reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Biotage Isolera, 12g Isco RediSep®, ethylacetát), čímž byl získán produkt (0,042 g, 79 %) ve formě bělavé pevné pěny. ES+APCI MS m/z 460,2 [M+H]⁺.

Krok F: 1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku 1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (0,034 g, 0,074 mmol) v ethylacetátu (0,74 ml, 0,074 mmol) byla přidána kyselina chlorovodíková (5 až 6N roztok ve 2-propanolu (0,44 ml, 2,2 mmol). Směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (10 ml), přefiltrována přes polypropylenový filtr a získaná pevná látka byla promyta ethylacetátem a hexany, čímž byl získán produkt ve formě soli HCL. Nečistý materiál byl ošetřen 1 ml hydroxidů amonného/methanolu, aby se kyselina neutralizovala, a směs byla zkoncentrována. Zbytek byl rozpuštěn v 10% methanolu/dichlormethanu a přečištěn sloupcovou chromatografií (Biotage Isolera, 12g Isco RediSep®, 2 až 5% methanol/ethylacetát), čímž byl získán produkt (0,008 g, 25 %) ve formě bělavé pevné látky. ES+APCI MS m/z 416,2 [M+H]⁺.

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δ 8,49 (s, 1H), 8,07 (app d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (app d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,23 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 4,22 (br s, 2H), 3,80 (app t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,63 (br s, 4H), 3,35 (br s, 2H), 3,03 (br s, 2H).

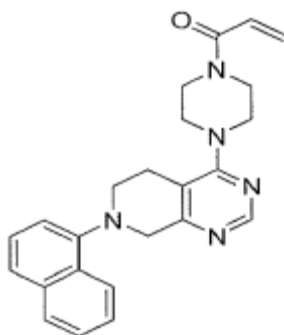
Příklad 2



1-(4-(7-(7-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sloučenina byla syntetizována podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 2-brom-7-(methoxymethoxy)naftalenu místo 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 416,1 [M+H]⁺.

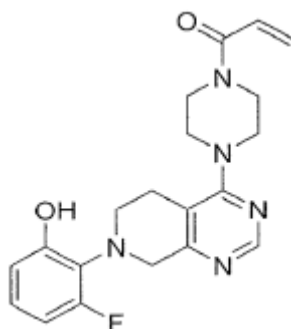
Příklad 3



1-(4-(7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sloučenina byla syntetizována podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 1-jodaftalenu místo 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 400,2 [M+H]⁺.

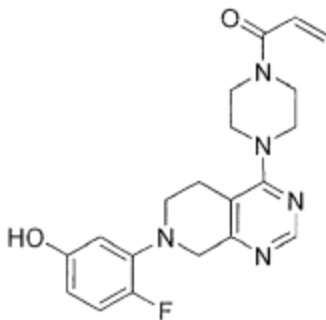
Příklad 4



1-(4-(7-(2-fluor-6-hydroxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sloučenina byla syntetizována podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 2-brom-1-fluor-3-(methoxymethyl)benzenu místo 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 384,2 [M+H]⁺.

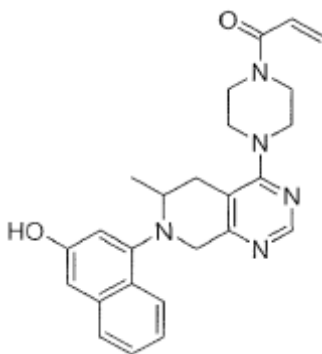
Příklad 5



1-(4-(7-(2-fluor-5-hydroxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Sloučenina byla syntetizována podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 2-brom-1-fluor-4-(methoxymethoxy)benzenu místo 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 384,2 [M+H]⁺.

Příklad 6



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Kroky A–C: benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Sloučenina byla syntetizována podle metody **příkladu 1**, kroky A-C, s použitím terc-butyl 4-chlor-6-methyl-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu místo 4-chlor-5,8-

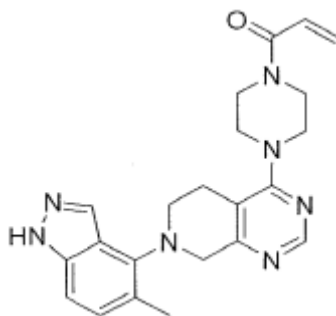
dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu v kroku A. ES+APCI MS m/z 430,2 [M+H]⁺.

Krok D1: benzyl 4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,05 g, 0,09 mmol) v isopropanolu (10 ml) byl přidán chlorovodík (5–6 M v isopropanolu) (0,02 ml, 0,09 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla zkoncentrována ve vakuu a koncentrát byl rozdělen mezi ethylacetát a vodu, aby se materiál převedl na volnou bázi. Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,005 g, 0,010 mmol, 11% výtěžek). ES+APCI MS m/z 510,3 [M+H]⁺.

Krok D2: 4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-ol: Připravuje se podle metody uvedené v **příkladu 1**, krok D.

Krok E: 1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Připravuje se podle metody uvedené v **příkladu 1**, krok E.

Příklad 7



1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Kroky A–D: benzyl 4-(7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát:

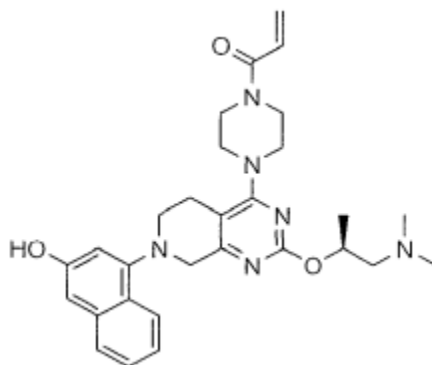
syntetizovaný podle obecného schématu 1, kroky A–C, s použitím 4-brom-5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazolu namísto 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C

Krok D1: benzyl 4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: k roztoku benzyl 4-(7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,16 g, 0,26 mmol) v dichlormethanu (10 ml) byla přidána kyselina 2,2,2-trifluorooctová (0,89 g, 7,8 mmol), a po ní anisol (0,028 g, 0,26 mmol) a reakce probíhala při pokojové teplotě za míchání po dobu 3 hodin. Výsledek reakce byl zkoncentrován ve vakuu a koncentrovaný materiál byl odebrán do ethylacetátu a promyt zásaditou solankou. Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Surový materiál byl podroben chromatografii za použití 0 až 10% methanolu/dichlormethanu jako vymývacího rozpouštědla za vzniku benzyl 4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,05 g, 38 %). ES+APCI MS m/z 484,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

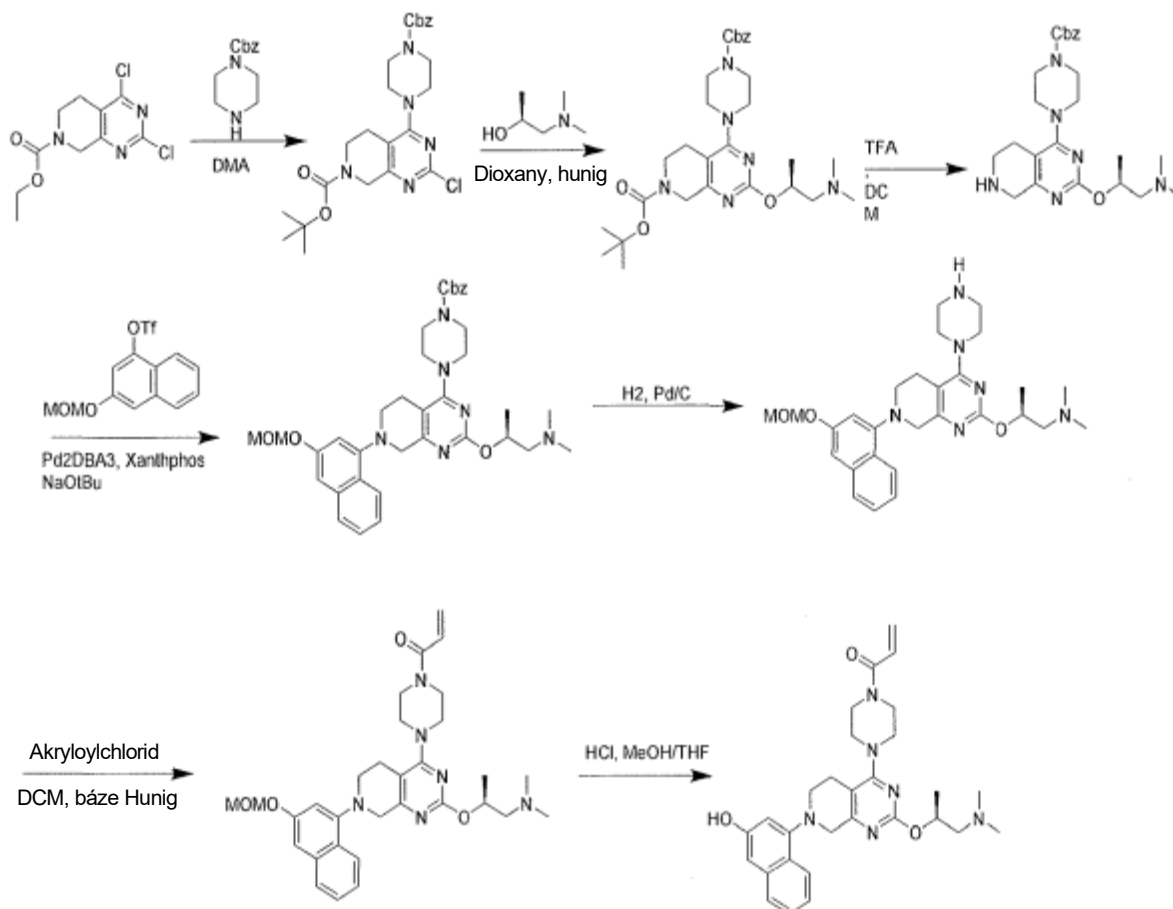
Krok D2: 7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin: připravuje se podle metody uvedené v **příkladu 1**, kroku D.

Krok E: 1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Připravuje se podle metody uvedené v **příkladu 1**, kroku E.

Příklad 8



(S)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: benzyl-1-piperazinkarboxylát (1,268 ml, 6,575 mmol) a terc-butyl-2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylát (2 g, 6,575 mmol) byly rozpuštěny v dimethylacetamidu (10 ml) a upraveny N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminem (3,445 ml, 19,73 mmol). Reakční směs byla míchána při 85 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, zředěna ethylacetátem, promyta vodou a solným roztokem, vysušena nad mgSO_4 , přefiltrována a zkoncentrována. Koncentrát byl přečištěn chromatografií (CombiFlash[®], 0–50% ethylacetát: hexany jako vymývací rozpouštědlo, čímž byl získán produkt (2,69 g, 83 %). ES+APCI MS m/z 488,2, 490,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok B: terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-

d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (235 mg, 0,482 mmol) a (S)-1-(dimethylamino)propan-2-ol (497 mg, 4,82 mmol) byly přidány k dioxanu (0,5 ml) a zahřívány na 100 °C po dobu 3 dnů. Produkt reakce byl koncentrován a výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (Biotage Isolera, 0–12% methanol v dichlormethanu) za vzniku terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (200 mg, 0,361 mmol, výtěžek 74,9 %). ES+APCI MS m/z 555,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl (S)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: k roztoku terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (200 mg, 0,3606 mmol) v dichlormethanu (1 202 µl, 0,3606 mmol) byla přidána kyselina trifluoroctová (828,3 µl, 10,82 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Produkt reakce byl koncentrován ve vakuu a zbytek byl odebrán do dichlormethanu. Roztok byl promyt 1M NaOH a následně solným roztokem a poté vysušen na Na₂SO₄, přefiltrován a koncentrován ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Biotage Isolera, 24G Isco RediSep[®]Gold, 10 až 20% methanol/dichlormethan), čímž byl získán produkt ve formě bělavé pěny (0,135 g, 83 %). ES+APCI MS m/z 455,2 [M+H]⁺.

Krok D: benzyl (S)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Do nádobky byly přidány tris(dibenzylideneaceton)dipalladium (0) (21,8 mg, 0,0238 mmol), racemic-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (30,4 mg, 0,0488 mmol) a toluen (991 µl, 0,297 mmol). Směs byla po dobu 5 minut probublávána argonem a poté byla nádobka uzavřena a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 15 minut. Směs byla ochlazena na teplotu okolí a byl přidán terc-butoxid sodný (57,2 mg, 0,595 mmol) a po něm 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonát (100 mg, 0,297 mmol) a benzyl (S)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (135 mg, 0,297 mmol). Nádobka byla uzavřena a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 18 hodin. Směs byla ochlazena a zkoncentrována. Surový materiál byl přečištěn silikagelem (Biotage Isolera, 0–11%

methanol/dichlormethan za vzniku benzyl (S)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (68 mg, 0,106 mmol, výtěžek 35,7 %). ES+APCI MS m/z 641,3 [M+H]⁺.

Krok E: (S)-2-((7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-amin:
K roztoku benzyl (S)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (68 mg, 0,11 mmol) v ethanolu (1 061 µl, 0,11 mmol) a tetrahydrofuranu (1 061 µl, 0,11 mmol) bylo přidáno palladium (113 mg, 0,053 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O). Pomocí vakua byla zavedena atmosféra H₂ a potom byla reakční nádoba udržována pod atmosférou H₂. Směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna metanolem a přefiltrována přes papír GF/F. Bezbarvý filtrát byl koncentrován za vzniku (S)-2-((7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-aminu (54 mg, výtěžek 100 %), který byl použit v dalším kroku bez čištění. ES+APCI MS m/z 507,3 [M+H]⁺.

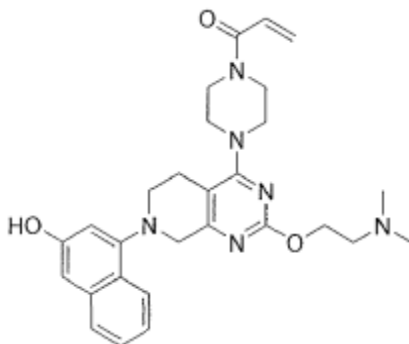
Krok F: (S)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K suspenzi (S)-2-((7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-aminu (54 mg, 0,11 mmol) v dichlormethanu (1 066 µl, 0,11 mmol) byl při teplotě prostředí přidán akryloylchlorid (1 279 µl, 0,13 mmol) (čerstvě připravený 0,1 M roztok v DCM) a následně triethylamin (30 µl, 0,21 mmol). Reakce probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 20 minut. Směs byla zkoncentrována a produkt byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (Biotage Isolera, 12G Isco RediSep[®], 0–15% methanol/dichlormethan) za vzniku (S)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (51 mg, 0,091 mmol, výtěžek 85 %). ES+APCI MS m/z 561,3 [M+H]⁺.

Krok G: 1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: (S)-1-(4-

(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (51 mg, 0,091 mmol) byl přidán do nádoby obsahující 350 μ l methanolu a několik kapek tetrahydrofuranu a reakční nádoba byla uzavřena. Za míchání byla přidána HCl (379 μ l, 2,3 mmol) (6M vodný roztok) a směs byla zahřívána na 55 °C po dobu 3 hodin. Produkt reakce byl ochlazen a zkoncentrován ve vakuu. Byl přidán nasycený roztok hydrouhličitánu a produkt reakce byl extrahován 10% methanolem v dichlormethanu. Organické vrstvy se spojily a zkoncentrovaly. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (Biotage Isolera, 4–20% methanol v dichlormethanu s 1% koncentrovaným chloridem amonným) za vzniku hlavního produktu (25,3 mg, 54 %). ES+APCI MS m/z 517,2 [M+H]⁺.

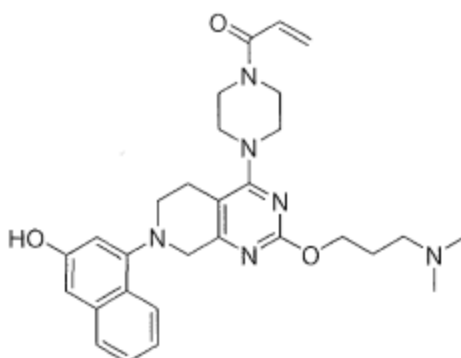
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, 1H, J = 8,314 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,021), 7,34 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,56–6,48 (m, 2H), 6,32 (dd, 1H, J = 16,726, 1,858), 5,73 (dd, 1H, J = 10,368, 1,858), 5,45 (m, 1H), 4,09–3,94 (m, 2H), 3,63 (bs, 2H), 3,47 (bs, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,16 (bs, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,60 (bs, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 1,31 (d, 3H, J = 6,162 Hz)

Příklad 9



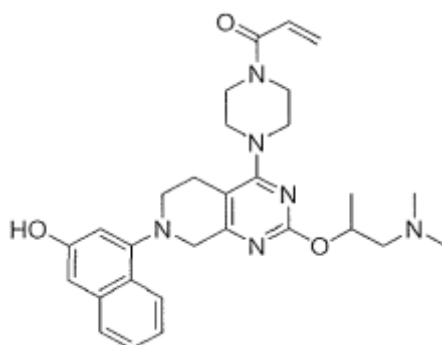
1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(dimethylamino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 503,2 [M+H]⁺.

Příklad 10

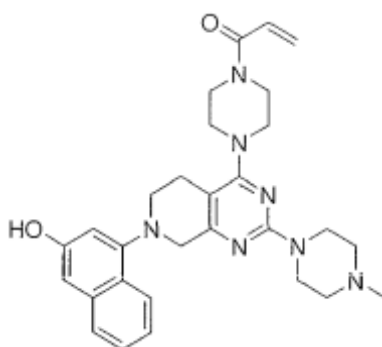
1-(4-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-(dimethylamino)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 11

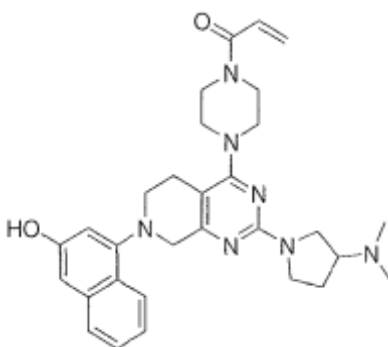
1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 12

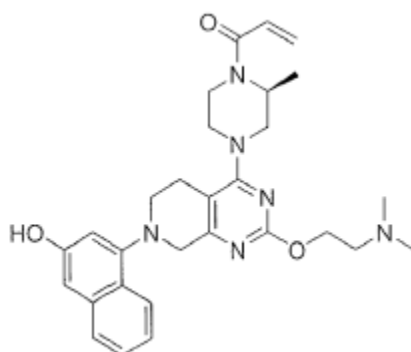
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-methylpiperazinu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 514,3 [M+H]⁺.

Příklad 13

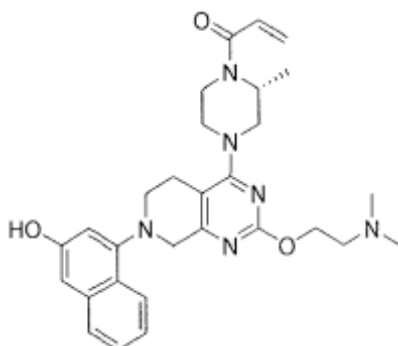
1-(4-(2-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím N,N-dimethylpyrrolidin-3-aminu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 528,3 [M+H]⁺.

Příklad 14

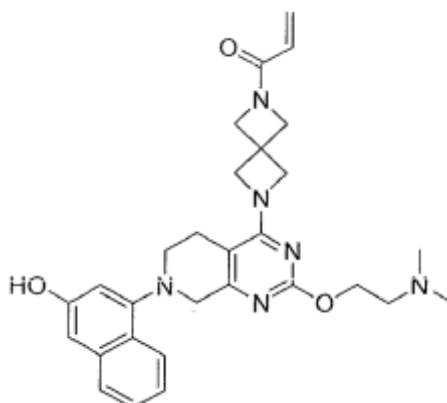
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl(S)-2-methylpiperazin-1-karboxylátu namísto benzyl piperazin-1-karboxylátu v kroku a a s použitím 2-(dimethylamino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 15

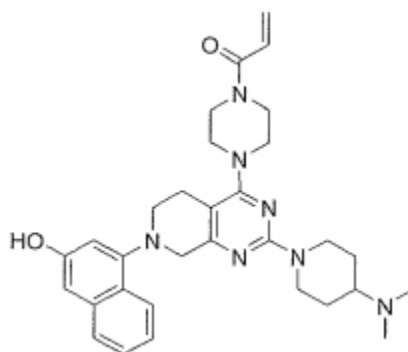
(R)-1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8**, přičemž benzyl (R)-2-methylpiperazin-1-karboxylát byl v kroku a nahrazen benzyl piperazin-1-karboxylátem a 2-(dimethylamino)ethan-1-ol byl v kroku B nahrazen (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olem. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 16

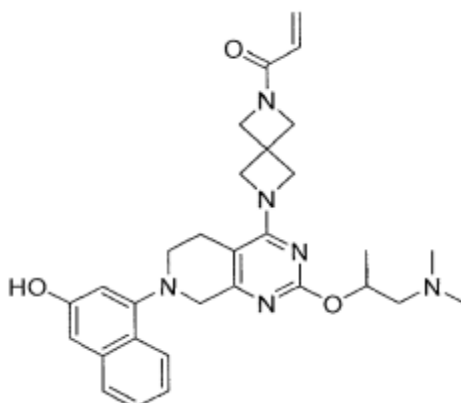
1-(6-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-karboxylátu namísto benzyl-piperazin-1-karboxylátu v kroku a a při nahrazení 2-(dimethylamino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 515,3 [M+H]⁺.

Příklad 17

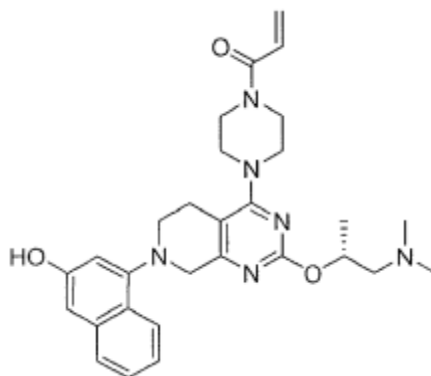
1-(4-(2-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím N,N-dimethylpiperidin-4-aminu místo (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 580,3 [M+H]⁺.

Příklad 18

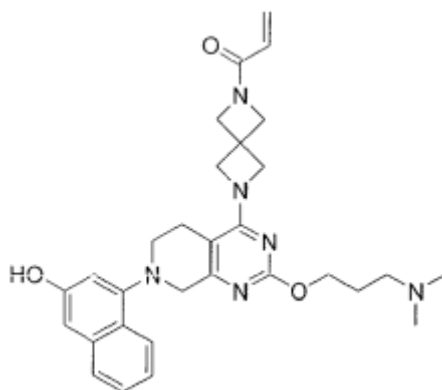
1-(6-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-karboxylátu namísto benzyl-piperazin-1-karboxylátu v kroku a a při nahrazení 1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 19

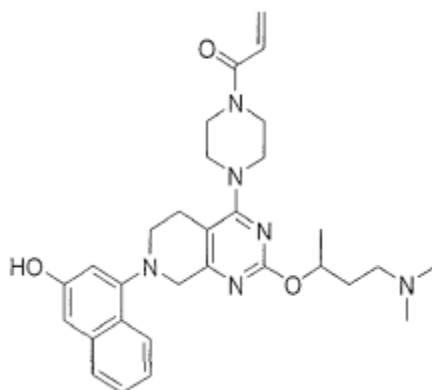
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 20

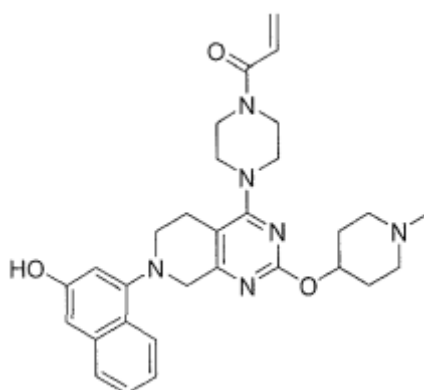
1-(6-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-karboxylátu namísto benzyl-piperazin-1-karboxylátu v kroku a a při nahrazení 3-(dimethylamino)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 21

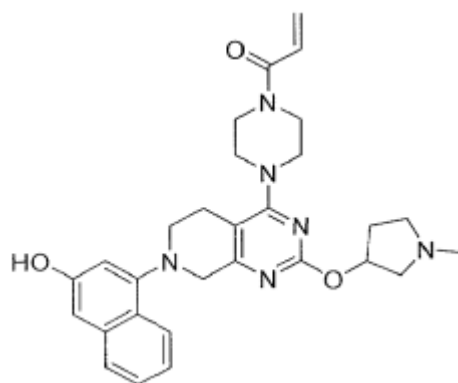
1-(4-(2-((4-(dimethylamino)butan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 4-(dimethylamino)butan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 531,3 [M+H]⁺.

Příklad 22

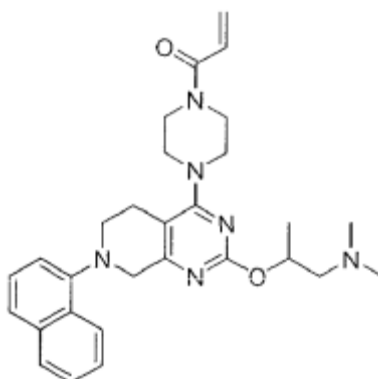
1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-4-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-methylpiperidin-4-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 23

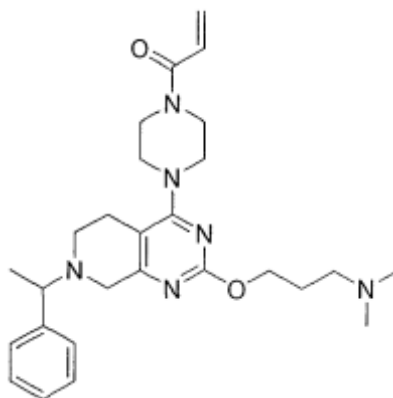
1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-3-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-methylpyrrolidin-3-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 515,3 [M+H]⁺.

Příklad 24

1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B, s použitím 1-bromnaftalenu namísto 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D a s vyloučením kroku g. ES+APCI MS m/z 501,3 [M+H]⁺.

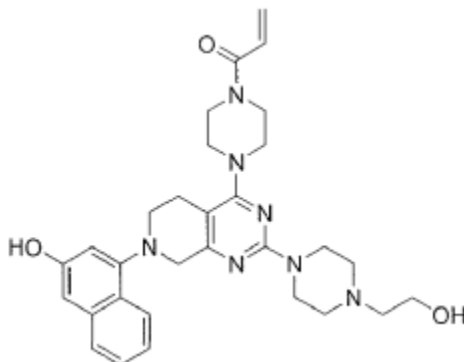
Příklad 25

1-(4-(2-(3-(dimethylamino)propoxy)-7-(1-fenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-(dimethylamino)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B, s použitím (1-bromethyl)benzenu místo 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl

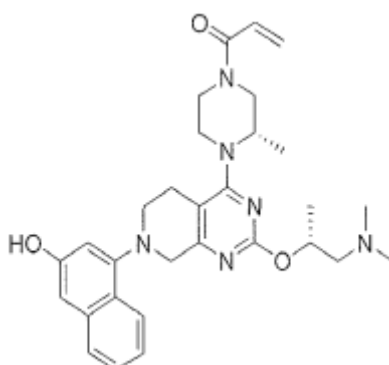
trifluormethansulfonátu v kroku D a s vyloučením kroku g. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 26



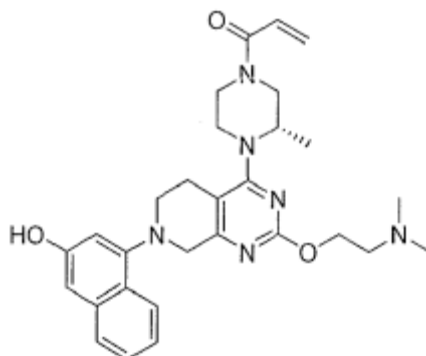
1-(4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8**, přičemž namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu byl v kroku B použit 2-(piperazin-1-yl)ethylacetát. Po kroku D byla provedena následující zmydelňovací reakce: Benzyl 4-(2-(4-(2-acetoxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát byl odebrán do THF (5 ml) a byl přidán 2 M LiOH (1 ml). Směs se míchala po dobu 24 hodin při teplotě prostředí. Byl přidán nasycený NH₄Cl a produkt reakce byl extrahován pomocí DCM. Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány a výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (Biotage Isolera Gold, vyluhování pomocí 0–10% MeOH v DCM) za vzniku benzyl 4-(2-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu. Zbytek syntézy probíhal stejně jako v příkladu 8, krok E. ES+APCI MS m/z 544,3 [M+H]⁺.

Příklad 27

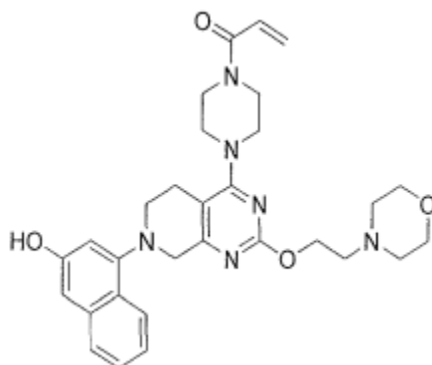
1-((S)-4-(2-(((R)-1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl(S)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu namísto benzyl piperazin-1-karboxylátu v kroku a a s použitím (R)-1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 531,3 [M+H]⁺.

Příklad 28

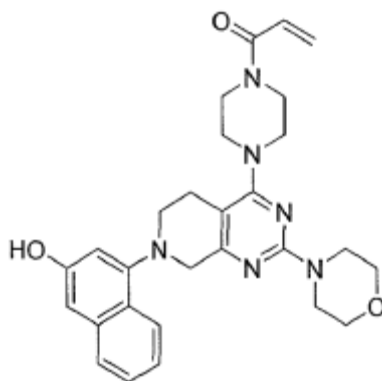
(S)-1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl(S)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu místo benzyl piperazin-1-karboxylátu v kroku a a s použitím 2-(dimethylamino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,2 [M+H]⁺.

Příklad 29

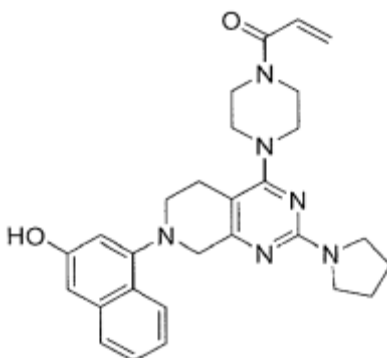
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-morpholinoethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 545,2 [M+H]⁺.

Příklad 30

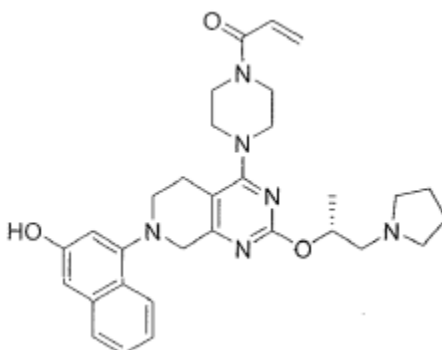
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-morpholino-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím morfolinu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 501,3 [M+H]⁺.

Příklad 31

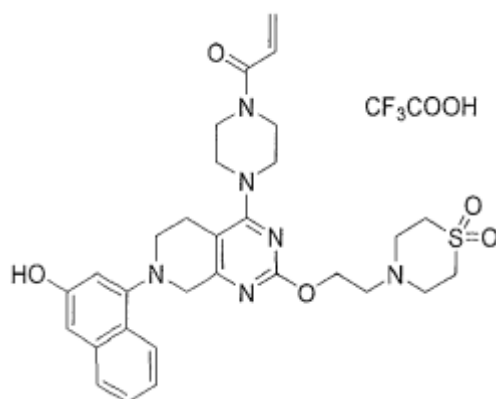
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím pyrrolidinu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 485,2 [M+H]⁺.

Příklad 32

(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 543,4 [M+H]⁺.

Příklad 33

1-(4-(2-(2-(1,1-dioxidothiomorfolino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoracetát

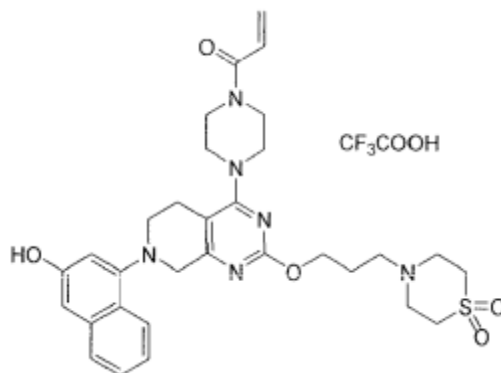
Krok A: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 463,12 μmol , 1,00 eq) a 2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethanolu (166 mg, 926 μmol , 2,00 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán NaOBu-t (133 mg, 1,39 mmol, 3,00 eq), BINAP (57,7 mg, 92,6 μmol , 0,20 eq), Pd₂(dba)₃ (42,4 mg, 46,3 μmol , 0,10 eq). Tato reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt DCM (3 × 10 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn reverzní flash chromatografií (40 % MeCN ve vodě (0,1 % TFA) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (230 mg, 301 μmol , výtěžek 65,1 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 763,5 [M+H]⁺.

Krok B: 4-[2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: K roztoku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (190 mg, 249 μmol , 1,00 eq) v MeOH (10,0 ml) byl přidán Pd/C (100 mg) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn ve

vakuu za vzniku 4-[2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (90,0 mg, 167 μ mol, výtěžek 67,1 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 539,4 [M+H]⁺.

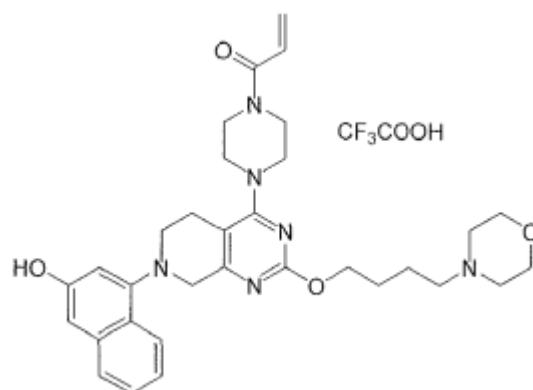
Krok C: 1-[4-[2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-nafthyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on:
K roztoku 4-[2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (90,0 mg, 167 μ mol, 1,00 eq) a DIEA (64,8 mg, 501 μ mol, 87,5 μ l, 3,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl při -40 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (19,0 mg, 150 μ mol, 0,90 eq). Reakční směs byla míchána při -40 °C po dobu 0,5 h. Reakční směs byla ochlazena pomocí 1 ml MeOH a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí preparativní HPLC kolony: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μ ; mobilní fáze: [voda (0,1 % TFA) -ACN]; B %: 12–42 %, 11 min za vzniku 1-[4-[2-[2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on trifluoracetátu (32,6 mg, 50,2 μ mol, výtěžek 30,0 %, čistota 91,3 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 593,5 [M+H]⁺.

Příklad 34



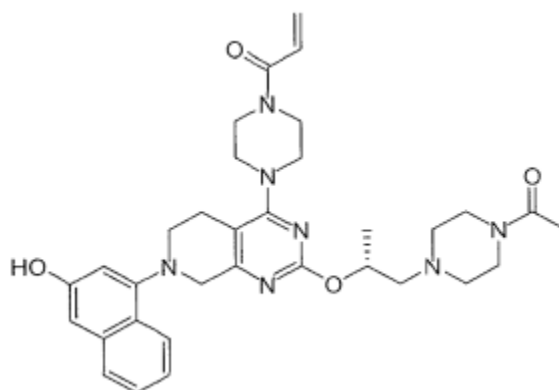
1-(4-(2-(3-(1,1-dioxidothiomorfolin)propoxy)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoracetát

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 33** s použitím 3-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)propan-1-olu namísto 2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethanolu v kroku A. **ESI MS** m/z 607,5 [M+H]⁺.

Příklad 35

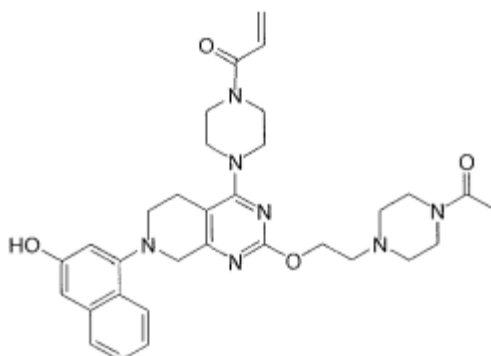
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(4-morfolinbutoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoroacetát

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 33** s použitím 4-morfolinobutan-1-olu namísto 2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethanolu v kroku A. **ESI MS** m/z 573,4 [M+H]⁺.

Příklad 36

(R)-1-(4-(2-((1-(4-acetylpiperazin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 33** s použitím 1-[4-[(2R)-2-hydroxypropyl]piperazin-1-yl]ethanonu namísto 2-(1,1-dioxo-1,4-thiazinan-4-yl)ethanolu v kroku A. **ESI MS** m/z 600,6 [M+H]⁺.

Příklad 37

1-(4-(2-(2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

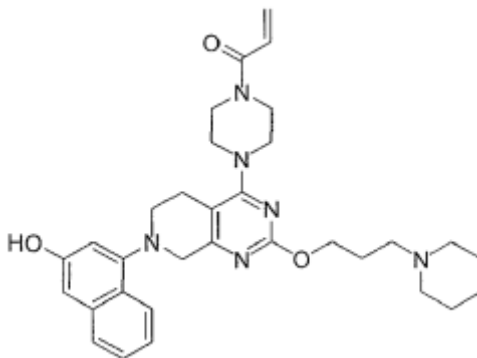
Krok A: benzyl 4-[2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: k roztoku 1-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanonu (277 mg, 1,61 mmol, 2,60 eq) v THF (8,00 ml) byl přidán NaH (49,4 mg, 1,23 mmol, čistota 60 %, 2,00 eq) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut. Ke směsi byl přidán benzyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 618 μmol, 1,00 eq) do THF (2,00 ml). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 20 minut. Reakční směs byla ochlazena nasyceným NH₄C (6 ml) a vodou (6 ml). Reakční směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-[2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 534 μmol, výtěžek 86,5 %, čistota 89,7 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 756,3 [M+H]⁺.

Krok B: 1-[4-[2-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]ethyl]piperazin-1-yl]ethanon: K roztoku benzyl 4-[2-[2-(4-acetylpiperazin-1-yl)ethoxy]-7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 264 μmol, 1,00 eq) do THF (10,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (100 mg, čistota 10 %). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt THF (3 × 5 ml). Filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 1-[4-[2-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-

piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]ethyl]piperazin-1-yl]ethanonu (80,0 mg, 150 μ mol, výtěžek 56,9 %) jako hnědé pevné látky.

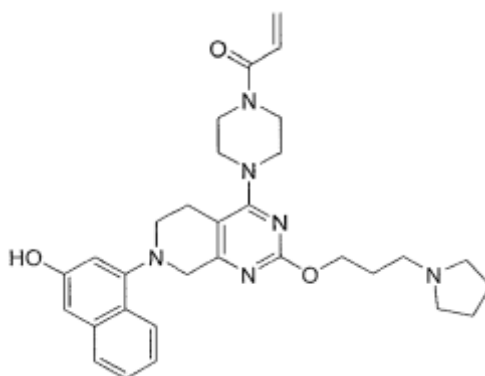
Krok C: 1-[4-[2-[2-(4-acetyl)piperazin-1-yl]ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]ethyl]piperazin-1-yl]ethanonu (80,0 mg, 150 μ mol, 1,00 eq) a DIEA (58,3 mg, 451 μ mol, 78,8 μ l, 3,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (14,2 mg, 113 μ mol, 0,75 eq) při -40 °C po dobu 0,5 h. Reakční směs byla ochlazena pomocí MeOH (1 ml) a zředěna DCM (20 ml), dále promyta vodou (5 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Reakční směs byla přečištěna pomocí preparativní HPLC: Phenomenex Gemini 150*25 mm*, 10 μ ; mobilní fáze: [voda (hydroxid amonný 0,05 % obj.) – ACN]; B %: 30–55 %, 10 min za vzniku 1-[4-[2-[2-(4-aktyl)piperazin-1-yl]ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (13,8 mg, 23,3 μ mol, výtěžek 15,5 %, čistota 98,7 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 586,3 [M+H]⁺.

Příklad 38



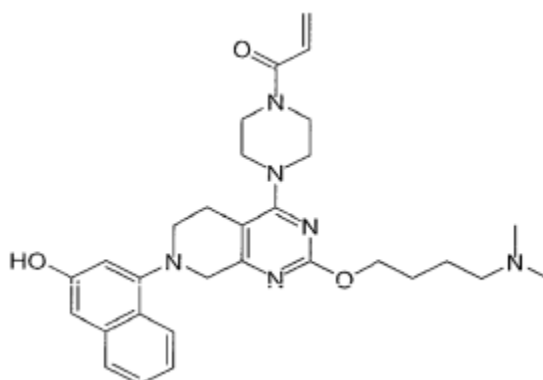
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 37** s použitím 3-(1-piperidyl)propan-1-olu namísto 1-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanonu v kroku A. **ESI MS** m/z 557,5 [M+H]⁺.

Příklad 39

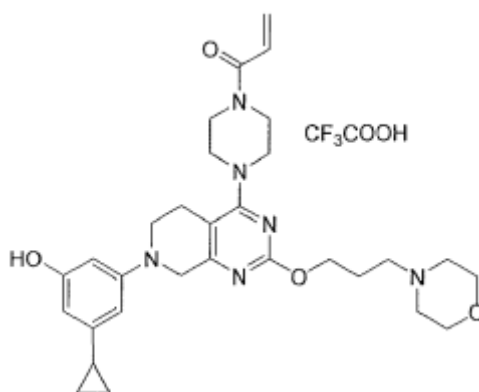
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-(pyrrolidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 37** s použitím 3-pyrrolidin-1-ylpropan-1-olu namísto 1-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanonu v kroku A. **ESI MS** m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 40

1-(4-(2-(4-(dimethylamino)butoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 37** s použitím 4-(dimethylamino)butan-1-olu namísto 1-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]ethanonu v kroku A. **ESI MS** m/z 531,4 [M+H]⁺.

Příklad 41

1-(4-(7-(3-cyklopropyl-5-hydroxyfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoracetát

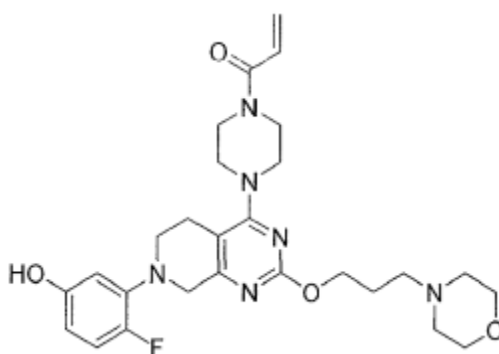
Krok A: 4-[7-(3-benzyloxy-5-cyklopropyl-fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi benzyloxy 4-[2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 805 μ mol, 1,00 eq) a 1-benzyloxy-3-brom-5-cyklopropyl-benzenu (268 mg, 886 μ mol, 1,10 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (75,2 mg, 161 μ mol, 0,20 eq), Pd₂(dba)₃ (111 mg, 121 μ mol, 0,15 eq) a Cs₂CO₃ (656 mg, 2,01 mmol, 2,50 eq). Tato reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Směs byla přidána do vody (15 ml) a extrahována DCM (2 × 15 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3 : 1 k dichlormethanu : methanol = 10 : 1) za vzniku benzyloxy 4-[7-(3-benzyloxy-5-cyklopropyl-fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (170 mg, 230 μ mol, výtěžek 28,5 %, čistota 97,2 %) jako hnědého oleje. **ESI MS** m/z 719,6 [M+H]⁺.

Krok B: 3-cyklopropyl-5-[2-(3-morfolinpropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]fenol Ke směsi benzyloxy 4-[7-(3-benzyloxy-5-cyklopropyl-fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 209 μ mol, 1,00 eq) v MeOH (10,0 ml) byl přidán Pd/C (150 mg, čistota 10 %) a CH₃COOH (25,1 mg, 417,3 μ mol, 23,9 μ l, 2,00 eq). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla

přefiltrována přes Celite® a filtrát byl koncentrován. Produkt 3-cyklopropyl-5-[2-(3-morfolinpropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]fenol diacetát (80,0 mg, 130 μ mol, výtěžek 62,4 %) byl získán jako žlutá tuhá látka. **ESI MS** m/z 495,2 $[M+H]^+$.

Krok C: 1-[4-[7-(3-cyklopropyl-5-hydroxy-fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on Ke směsi 3-cyklopropyl-5-[2-(3-morfolinpropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]fenol-diacetátu (80,0 mg, 130 μ mol, 1,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl přidán DIEA (168 mg, 1,30 mmol, 227 μ l, 10,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (13,1 mg, 104 μ mol, 0,80 eq) při -78 °C, reakční směs byla míchána při -78 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená pomocí MeOH (2 eq, 10 mg) a poté zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn preparativní HPLC (přístroj: GX-K; Kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μ ; Podmínky: voda (0,1% TFA)-ACN; Začátek B: 8; Konec B: 38; Doba gradientu (min): 11; 100 % B Doba výdrže (min): 2; Průtoková rychlost (ml/min): 25). Izolovaný produkt byl zkoncentrován lyofilizací. Produkt 1-[4-[7-(3-cyklopropyl-5-hydroxy-fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on trifluoracetát (21,5 mg, 31,1 μ mol, výtěžek 23,9 %, čistota 95,8 %) byl získán jako žlutá tuhá látka. **ESI MS** m/z 549,5 $[M+H]^+$.

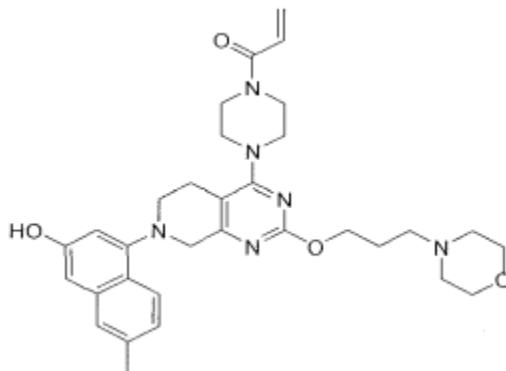
Příklad 42



1-(4-(7-(2-fluor-5-hydroxyfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 41** s použitím 4-(benzyloxy)-2-brom-1-fluorbenzenu namísto 1-benzyloxy-3-brom-5-cyklopropylbenzenu v kroku A. **ESI MS** m/z 527,4 [M+H]⁺.

Příklad 43



1-(4-(7-(3-hydroxy-6-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: benzyl 4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq), (3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)trifluormethansulfonátu (483 mg, 1,51 mmol, 1,50 eq), Cs₂CO₃ (820 mg, 2,52 mmol, 2,50 eq), 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (93,9 mg, 201,3 μmol, 0,20 eq) a Pd₂(dba)₃ (92,2 mg, 100 μmol, 0,10 eq) v toluenu (3,00 ml) se míchala při 90 °C po dobu 10 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (50,0 ml). Sraženina byla odstraněna filtrací a filtrát byl koncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na koloně s reverzní fází nad silikagelem (0,1% TFA voda/acetonitril). Požadované frakce byly sloučeny a alkalizovány nasyceným vodným roztokem hydrouhličitanu sodného (2,00 ml) a poté zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl extrahován ethylacetátem (2 × 100 ml). Sloučené extrakty byly promyty solným roztokem (1 × 100 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 599 μmol, výtěžek 59,4 %, čistota 100 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 667,6 [M+H]⁺.

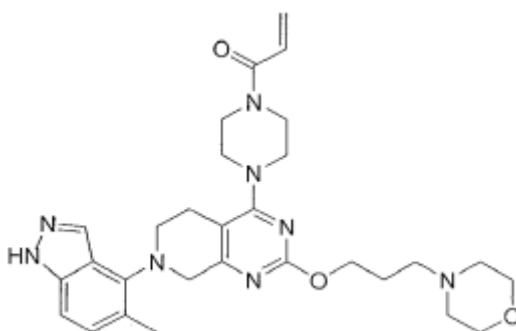
Krok B: 4-[3-[[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin: K roztoku benzyl 4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (370 mg, 554 μmol , 1,00 eq) v MeOH (10,0 ml) byl přidán Pd-C (100 mg, čistota 10 %) a AcOH (66,6 mg, 1,11 mmol, 2,00 eq) pod N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a koncentrována ve vakuu za vzniku 4-[3-[[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (295 mg, 553 μmol , výtěžek 99,8 %) jako žluté tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez čištění. **ESI MS** m/z 533,6 [M+H]⁺

Krok C: 1-[4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi prop-2-enoylprop-2-enoátu (56,8 mg, 450 μmol , 0,80 eq) a DIEA (727 mg, 5,63 mmol, 983 μl , 10,0 eq) v DCM (2,00 ml) byl přidán roztok 4-[3-[[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (300 mg, 563 μmol , 1,00 eq) DCM (1,00 ml) při -40 °C v atmosféře dusíku. Směs se míchala 1 hodinu. Reakční směs byla ochlazená přidávkem MeOH (50 μl) při -40 °C, zředěna vodou (10,0 ml), extrahována pomocí DCM (10,0 ml), vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 1-[4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (270 mg, 460 μmol , výtěžek 81,7 %) **ESI MS** m/z 587,6 [M+H]⁺.

Krok D: 1-[4-[7-(3-hydroxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[7-(3-methoxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (100 mg, 170 μmol , 1,00 eq) v DCM (3,00 ml) byl při -78 °C přidán BBr_3 (213 mg, 852 μmol , 82,1 μl , 5,00 eq). Směs se míchala při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazená na -78 °C a zředěna DCM (20,0 ml), ochlazená přidávkem nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (5,00 ml) a míchána při -78 °C po dobu 10 minut, poté se zahřála na 0 °C. Směs byla extrahována pomocí DCM (2 × 15,0 ml), promyta solným roztokem (1 ×

20,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*, 10 μ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 27–57 %, 12 min) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-6-methyl-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (11,0 mg, 18,6 μmol, výtěžek 10,9 %, čistota 97,0 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 573,6 [M+H]⁺.

Příklad 44



1-(4-(7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq), 2-[(4-brom-5-methyl-indazol-1-yl)methoxy] ethyl-trimethylsilan (448 mg, 1,31 mmol, 1,30 eq), Cs₂CO₃ (822 mg, 2,53 mmol, 2,50 eq), Pd₂(dba)₃ (138 mg, 151 μmol, 0,15 eq) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (94,3 mg, 202 μmol, 0,20 eq) v toluenu (20,0 ml) byla 3x odplyněna a pročištěna dusíkem a míchána při 90 °C po dobu 10 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zředěna vodou (50 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 50,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na reverzní fázi (0,1% TFA voda/acetonitril) za vzniku benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (420 mg, 554 μmol, výtěžek 54,9 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 757,6 [M+H]⁺.

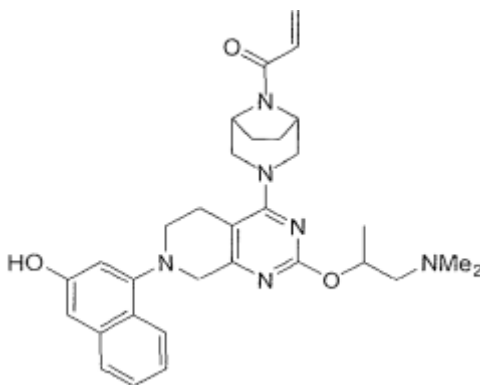
Krok B: *tert*-butyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl) indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (370 mg, 488 μ mol, 1,00 eq) v MeOH (10,0 ml) byl přidán triethylamin (98,9 mg, 977 μ mol, 135 μ l, 2,00 eq), Pd/C (100 mg, čistota 10 %) a *tert*-butoxykarbonyl *tert*-butyl karbonát (213 mg, 977 μ mol, 224 μ l, 2,00 eq) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 1 : 0 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (340 mg, 470 μ mol, výtěžek 96,2 %) jako hnědého oleje. **ESI MS** m/z 723,5 [M+H]⁺.

Krok C: 4-[3-[[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin trifluoracetát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 207 μ mol, 1,00 eq) in DCM (500 μ l) byl přidán TFA (354 mg, 3,11 mmol, 230 μ l, 15,0 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-[3-[[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin trifluoracetátu (125 mg, 206 μ mol, výtěžek 99,3 %) jako hnědého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez čištění. **ESI MS** m/z 493,4 [M+H]⁺.

Krok D 1-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 4-[3-[[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin trifluoracetátu (120 mg, 197 μ mol, 1,00 eq, TFA) a DIEA (255 mg, 1,98 mmol, 345 μ l, 10,0 eq) v dichlormethanu (2,00 ml) byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (19,9 mg, 158 μ mol, 0,80 eq) v dichlormethanu (1,00 ml) při -40 °C v atmosféře dusíku. Směs se míchala 1 hodinu. Reakční směs byla ochlazená přidávkem MeOH (50,0 μ l) při -40 °C, zředěna vodou (10,0 ml),

extrahována dichlormethanem (10,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*, 10 μ; mobilní fáze: [voda (hydroxid amonný 0,05 % obj.) – ACN]; B %: 30–60 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (19,0 mg, 34,4 μmol, výtěžek 17,4 %, čistota 99,0 %) jako bílé tuhé látky. **ESI MS** m/z 547,5 [M+H]⁺.

Příklad 45



1-((1*R*,5*S*)-3-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oktan-8-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: *tert*-butyl 3-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oktan-8-karboxylát: _____ Ke směsi 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (920 mg, 3,13 mmol, 1,00 eq) a *tert*-butyl 3,8-diazabicyclo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (677 mg, 3,19 mmol, 1,02 eq) v DMSO (18,0 ml) byl přidán DIEA (1,21 g, 9,39 mmol, 1,64 ml, 3,00 eq). Reakční směs byla míchána při 60 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna extrakcí EtOAc (3 × 20 ml), promyta vodou (10 ml), 1N HCl (5 ml), NaHCO₃ (15 ml) a sláným roztokem (15 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 3-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (1,30 g, 2,41 mmol, výtěžek 76,9 %, čistota 87,0 %) jako hnědého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 470,2 [M+H]⁺.

Krok B: *tert*-butyl 3-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát: K roztoku 1-(dimethylamino)propan-2-olu (857 mg, 8,31 mmol, 942 μ l, 3,00 eq) v THF (40,0 ml) byl při 15 °C pod N₂ přidán NaH (222 mg, 5,54 mmol, čistota 60,0 %, 2,00 eq). Po 0,5 hodiny míchání při 15 °C byl přidán *tert*-butyl 3-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát (1,30 g, 2,77 mmol, 1,00 eq). Směs byla míchána při 100 °C po dobu 12 hodin v uzavřené zkumavce. Reakce byla pomalu ochlazena vodou (3 ml) a poté bylo provedeno zkoncentrování ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (DCM/MeOH 60 : 1 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 3-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (700 mg, 1,07 mmol, výtěžek 38,8 %, čistota 82,4 %) jako žlutého oleje.

Krok C: *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 3-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (700 mg, 1,30 mmol, 1,00 eq) v MeOH (30,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (200 mg). Suspenze byla odplyněna ve vakuu a čtyřikrát pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (50 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (DCM/MeOH 50 : 1 až 5 : 1) za vzniku *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (500 mg, 952 μ mol, výtěžek 73,2 %, čistota 85,0 %) jako žlutého oleje.

Krok D: *tert*-butyl 3-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (410 mg, 918 μ mol, 1,00 eq), 3-benzyloxy-1-bromnaftalenu (293 mg, 936 μ mol, 1,02 eq), 2-dicyklohexylfosfin-2',6'-diisopropoxybipfenylu (RuPhos) (85,7 mg, 184 μ mol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (897 mg, 2,75 mmol, 3,00 eq) v dioxanu (9,00 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (84,1 mg, 91,8 μ mol,

0,10 eq). Reakční směs byla míchána při 100 °C po dobu 7 hodin pod N₂ a poté zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (5 ml) a extrahován pomocí DCM (2 × 20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (DCM/MeOH 100 : 1 až 20 : 1) za vzniku *tert*-butyl 3-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (317 mg, 441 μmol, výtěžek 48,1 %, čistota 94,5 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 679,2 [M+H]⁺.

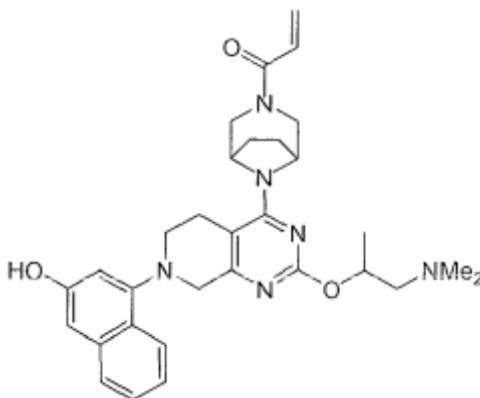
Krok E: *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 3-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (340 mg, 501 μmol, 1,00 eq) v MeOH (6,80 ml) byl přidán Pd/C (120 mg). Suspenze byla odplyněna ve vakuu a čtyřikrát pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs byla zahuštěna ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (210 mg, 316 μmol, výtěžek 63,1 %, čistota 88,6 %) jako žluté tuhé látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. **ESI MS** m/z 589,3 [M+H]⁺.

Krok F: 4-[4-(3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetát: K roztoku *tert*-butyl 3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu (180 mg, 306 μmol, 1,00 eq) v DCM (230 μl) byl přidán TFA (349 mg, 3,06 mmol, 226 μl, 10,0 eq). Reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla koncentrována ve vakuu za vzniku 4-[4-(3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetátu (528 mg, surový stav) jako červeného oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 489,2 [M+H]⁺.

Krok G: 1-[3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-yl]prop-2-

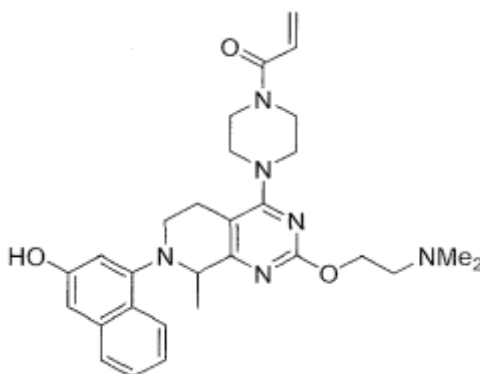
en-1-on: K roztoku 4-[4-(3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)-2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetátu (149 mg, 306 μmol , 1,00 eq) a DIEA (1,36 g, 10,5 mmol, 1,84 ml, 34,5 eq) v DCM (1,50 ml) byl při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (30,9 mg, 245 μmol , 0,80 eq). Směs byla míchána při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté při $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Reakce byla potlačena pomocí MeOH (19,6 mg) a produkt reakce zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním TLC (DCM/MeOH 7 : 1) za vzniku 1-[3-[2-[2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-yl]prop-2-en-1-onu (18,9 mg, 32,8 μmol , výtěžek 10,7 %, čistota 94,3 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 543,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 46



1-((1R,5S)-8-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-3-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 4** s použitím terc-butyl (1R,5S)-3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-3-karboxylátu namísto terc-butyl 3,8-diazabicyklo[3,2,1]oktan-8-karboxylátu v kroku A. **ESI MS** m/z 543,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 47

1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: ethyl 2-(benzylamino)propanoát: K roztoku ethyl-2-brompropanoátu (30,0 g, 165 mmol, 21,6 ml, 1,00 eq), BnNH₂ (23,1 g, 215 mmol, 23,6 ml, 1,30 eq) v MeCN (600 ml) byl přidán K₂CO₃ (45,8 g, 331 mmol, 2,00 eq). Směs se míchala při 80 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt DCM (300 ml). Filtrovaná byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether : ethylacetát=10 : 1 až 4 : 1) za vzniku bezbarvého oleje ethyl 2-(benzylamino)propanoátu (34,0 g, 163 mmol, výtěžek 98,4 %, čistota 99,4 %).

Krok B: ethyl 4-[benzyl-(2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl)amino]butanoát: K roztoku ethyl 2-(benzylamino)propanoátu (31,0 g, 150 mmol, 1,00 eq) a ethyl 4-brombutanoátu (87,5 g, 449 mmol, 64,4 ml, 3,00 eq) v MeCN (600 ml) a vodě (60,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (97,5 g, 299,12 mmol, 2,00 eq) a KI (4,97 g, 29,9 mmol, 0,20 eq). Reakční směs byla míchána při 80–90 °C po dobu 40 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt DCM (2 × 100 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (300 ml) a promyt sláným roztokem (80 ml), vysušen nad Na₂SO₄ a zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí silikagelové chromatografie (diethylether : ethylacetát = 1 : 0 až 20 : 1) za vzniku ethyl 4-[benzyl-(2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl)amino]butanoátu (28,0 g, 87,1 mmol, výtěžek 58,3 %) jako žlutého oleje.

Krok C: ethyl-1-benzyl-2-methyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylát: K roztoku ethyl 4-(benzyl-(2-ethoxy-1-methyl-2-oxoethyl)amino]butanoátu (28,0 g, 87,1 mmol,

1,00 eq) v THF (600 ml) byl přidán tBuOK (19,6 g, 174 mmol, 2,00 eq). Tato reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena vodou (100 ml) a extrahována pomocí MTBE (3 × 300 ml) a DCM (2 × 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether : ethylacetát=100 : 1 až 20 : 1) za vzniku ethyl-1-benzyl-2-methyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylátu (20,0 g, 58,8 mmol, výtěžek 67,5 %, čistota 81,0 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 276,0 [M+H]⁺.

Krok D: 7-benzyl-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol: K EtOH (400 ml) byl přidán Na (3,76 g, 163 mmol, 3,88 ml, 2,50 eq). Reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. K této směsi byl přidán ethyl-1-benzyl-2-methyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylát (18,0 g, 65,4 mmol, 1,00 eq) a UREA (9,82 g, 163 mmol, 8,77 ml, 2,50 eq) a reakční směs byla míchána při 80 °C po dobu 80 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (100 ml) a promyt MTBE (3 × 50 ml). Vodná fáze byla upravena na pH 6–7 pomocí HCl (15 ml, 12 M). Směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt vodou (30 ml) a vysušen ve vakuu za vzniku 7-benzyl-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diolu (12,0 g, 44,2 mmol, výtěžek 67,7 %, čistota 100 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 272,0 [M+H]⁺.

Krok E: benzyl-2,4-dichlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: Směs 7-benzyl-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diolu (5,00 g, 18,4 mmol, 1,00 eq) v POCl₃ (305 g, 1,99 mol, 185 ml, 108 eq) byla zahřívána na 110 °C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (500 ml) a přelit do nasyceného NaHCO₃ (200 ml) při zachování hodnoty pH vyšší než 7. Organická vrstva byla promyta solným roztokem (50 ml), vysušena nad Na₂SO₄. Roztok byl přefiltrován přes vrstvu silikagelu a filtrační koláč byl promyt DCM (3 × 400 ml). Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 7-benzyl-2,4-dichlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (4,50 g, 14,6 mmol, výtěžek 79,2 %) jako hnědého oleje.

Krok F: 4-(7-benzyl-2-chlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 7-benzyl-2,4-dichlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (3,00 g, 9,73 mmol, 1,00 eq) a DIEA (2,52 g,

19,5 mmol, 3,40 ml, 2,00 eq) v dioxanu (60,0 ml) byl přidán terc-butyl piperazin-1-karboxylát (1,90 g, 10,2 mmol, 1,05 eq). Reakční směs byla míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether : ethylacetát = 2 : 1) za vzniku terc-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (3,30 g, 7,15 mmol, výtěžek 73,5 %, čistota 99,3 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 458,1 [M+H]⁺.

Krok G: terc-butyl-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku 2-(dimethylamino)ethanolu (583 mg, 6,54 mmol, 655 µl, 3,00 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán Pd(OAc)₂ (48,9 mg, 218 µmol, 0,10 eq), terc-butyl-4-(7-benzyl-2-chlor-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (1,00 g, 2,18 mmol, 1,00 eq), Cs₂CO₃ (2,13 g, 6,54 mmol, 3,00 eq) a BINAP (272 mg, 436 µmol, 0,20 eq). Reakční směs byla míchána při 110 °C po dobu 3 hodin pod N₂. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (10 ml) a extrahován pomocí DCM (3 × 40 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether : ethylacetát = 5 : 1 až 2 : 1, poté DCM : MeOH = 50 : 1 až 5 : 1) za vzniku terc-butyl-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (900 mg, 1,76 mmol, výtěžek 80,8 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 511,2 [M+H]⁺.

Krok H: terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,57 mmol, 1,00 eq) v MeOH (20,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (100 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (50 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt MeOH (3 × 200 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 1,07 mmol, výtěžek 68,2 %) jako hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 421,3 [M+H]⁺.

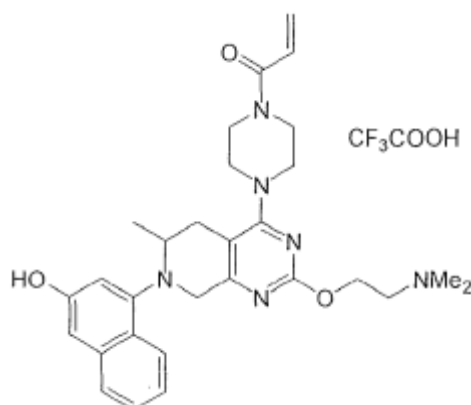
Krok I: terc-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (380 mg, 904 μmol , 1,00 eq) a 3-benzyloxy-1-bromnaftalenu (311 mg, 994 μmol , 1,10 eq) v dioxanu (8,00 ml) byl přidán Cs_2CO_3 (883 mg, 2,71 mmol, 3,00 eq) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (84,3 mg, 181 μmol , 0,20 eq) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (82,7 mg, 90,4 μmol , 0,10 eq). Tato reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hod. pod N_2 . Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi DCM (50 ml) a vodu (20 ml). Reakční směs byla extrahována pomocí DCM (50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (diethylether : ethylacetát = 5 : 1, poté DCM : MeOH = 100 : 1 až 5 : 1) a následovalo přečištění izolovaného produktu preparativním TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) za vzniku terc-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 306 μmol , výtěžek 33,9 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 653,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok J: 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol bis-trifluoracetát: K roztoku terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 177 μmol , 1,00 eq) v DCM (130,00 μl) byl přidán TFA (202 mg, 1,78 mmol, 132 μl , 10,00 eq). Tato reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol bis-trifluoracetátu (175,00 mg) jako hnědého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok K: 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-8-methyl-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol bis-trifluoracetátu (97,4 mg, 141 μmol , 1,00 eq) v DCM (500,00 μl) byl při -40 °C přidán DIEA (222 mg, 1,72 mmol, 300 μl , 12,2 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (14,2 mg, 113 μmol , 0,80 eq). Tato reakční směs byla míchána při

-40 °C po dobu 0,5 hod. Reakční směs byla ochlazena kapkou MeOH a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) a poté preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μ; mobilní fáze: [voda (0,1%TFA)-ACN]; B %: 15–45 %, 13 min) za vzniku 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-8-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (10,7 mg, 20,7 μmol, tři kroky, výtěžek 6,8 %) jako hnědého oleje. **ESI MS** m/z 517,2 [M+H]⁺.

Příklad 48



1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoracetát

Krok A: ethyl 4-[benzyl-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]pentanoát: Roztok ethyl 4-oxopentanoátu (47,0 g, 326 mmol, 46,5 ml, 1,50 eq), ethyl 2-(benzylamino) acetátu (42,0 g, 217,3 mmol, 1,00 eq) a AcOH (13,0 g, 217 mmol, 12,4 ml, 1,00 eq) v DCM (800 ml) se míchal při 12–18 °C po dobu 30 min, poté se ochladil na 0–5 °C, a po částech se přidal NaBH(OAc)₃ (138 g, 652 mmol, 3,00 eq). Směs se zahřála na 10–18 °C a míchala se po dobu 16 hodin. Reakční směs byla ochlazena vodou (1 000 ml) a extrahována pomocí DCM (2 × 500 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny a zkoncentrovány do sucha. Zbytek byl přečištěn silikagelovou kolonou elucí diethyletherem/ethylacetátem (60 : 1 až 40 : 1) za vzniku ethyl 4-[benzyl-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]pentanoátu (42,0 g, 91,5 mmol, výtěžek 42,1, čistota 70 %) jako bezbarvého oleje. **ESI MS** m/z 322,2 [M+H]⁺.

Krok B: ethyl-1-benzyl-2-methyl-5-oxo-piperidin-4-karboxylát: Roztok ethyl 4-[benzyl-(2-ethoxy-2-oxoethyl)amino]pentanoátu (37,00 g, 115,12 mmol, 1,00 eq) a t-BuOK (16,8 g, 150 mmol, 1,30 eq) v toluenu (30,0 ml) byl míchán při 25 °C po dobu 5 hodin. Reakce byla ochlazena vodou (50 ml) a produkt reakce extrahován ethylacetátem (2 × 30 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny a zkoncentrovány do sucha za vzniku ethyl-1-benzyl-2-methyl-5-oxo-piperidin-4-karboxylátu (14,6 g, 53,0 mmol, výtěžek 46 %) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku.

Krok C: 7-benzyl-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol: Na (3,05 g, 133 mmol, 3,14 ml, 2,50 eq) byl rozpuštěn v EtOH (280 ml) a poté byl přidán ethyl-1-benzyl-2-methyl-5-oxo-piperidin-4-karboxylát (14,6 g, 53,0 mmol, 1,00 eq) a močovina (7,96 g, 133 mmol, 7,11 ml, 2,50 eq). Tato reakční směs byla zahřívána na teplotu zpětného toku (78 °C) pod N₂ po dobu 16 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována do sucha. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (100 ml), promyt MTBE (100 ml). Hodnota pH vodné fáze byla upravena na 6–7 pomocí 6N HCl (2 ml). Výsledná tuhá látka byla zachycena filtrací a vysušena ve vakuu při 60 °C za vzniku 7-benzyl-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diolu (5,00 g, 17,1 mmol, výtěžek 32,3 %, čistota 93 %) jako světle žluté tuhé látky.

Krok D: 7-benzyl-2,4-dichlor-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: POCl₃ (49,5 g, 323 mmol, 30,0 ml, 58,4 eq) a 7-benzyl-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2,4-diol (1,50 g, 5,53 mmol, 1,00 eq) se zahřívaly na 100 °C při zpětném toku po dobu 12 hodin. Produkt reakce byl zkoncentrován do sucha, aby se odstranil POCl₃. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (40 ml) a promyt nasyceným vodným roztokem NaHCO₃/nasyceným vodným roztokem Na₂HCO₃ (1/1, 60 ml). Směs byla přefiltrována a organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 7-benzyl-2,4-dichlor-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (2,08 g, surový stav) jako hnědé tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 307,9, 309,9 [M+H]⁺.

Krok E: 4-(7-benzyl-2-chlor-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Ke směsi 7-benzyl-2,4-dichlor-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (2,50 g, 8,11 mmol, 1,00 eq) a *tert-butyl*piperazin-

1-karboxylátu (1,54 g, 8,27 mmol, 1,02 eq) v dioxanu (50,0 ml) byl přidán DIEA (3,14 g, 24,3 mmol, 4,25 ml, 3,00 eq). Tato směs se míchala při 60 °C po dobu 20 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (20 ml) a extrahován DCM (2 × 80 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn automatickým systémem bleskové chromatografie (diethylether/ethylacetát 50 : 1 až 2 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (2,59 g, 5,29 mmol, výtěžek 65,2 %, čistota 93,5 %) jako žluté tuhé látky.

Krok F: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku 2-(dimethylamino)ethanolu (701 mg, 7,86 mmol, 788 μ l, 3,00 eq) v THF (45,0 ml) byl při 15 °C pod N₂ přidán NaH (210 mg, 5,24 mmol, čistota 60,0 %, 2,00 eq). Po 0,5 hodině míchání při 15 °C byl přidán *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (1,20 g, 2,62 mmol, 1,00 eq). Tato směs byla míchána při 110 °C po dobu 18 hodin v uzavřené zkumavce. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad Al₂O₃ (DCM/MeOH 100 : 1 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,38 g, 2,36 mmol, výtěžek 90,3 %, čistota 87,5 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 511,3 [M+H]⁺.

Krok G: *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 2,94 mmol, 1,00 eq) v MeOH (80,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (450 mg). Suspenze byla odplyněna ve vakuu a čtyřikrát pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (50 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (DCM/MeOH 40/1 až 10/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,15 g, 2,46 mmol, výtěžek 83,7 %, čistota 90,0 %) jako žlutého oleje.

Krok H: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,19 mmol, 1,00 eq), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (410 mg, 1,31 mmol, 1,10 eq), 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (111 mg, 238 μ mol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (1,16 g, 3,57 mmol, 3,00 eq) v dioxanu (10,0 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (109 mg, 119 μ mol, 0,10 eq). Tato reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (5 ml) a extrahován pomocí DCM (2 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad Al₂O₃ (DCM/MeOH 100/1 až 10/1) a preparativním TLC (DCM/MeOH 5:1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (309 mg, 453 μ mol, výtěžek 38,1 %, čistota 95,8 %) jako žlutého oleje.

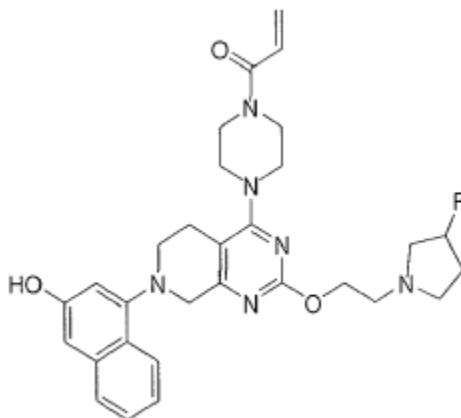
Krok I: *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (340 mg, 521 μ mol, 1,00 eq) v MeOH (6,80 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (120 mg). Suspenze byla odplyněna ve vakuu a čtyřikrát pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 40 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs byla koncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 312 μ mol, výtěžek 59,8 %, čistota 83,5 %) jako růžové tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** *m/z* 563,3 [M+H]⁺.

Krok J: 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetát: K roztoku *tert*-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6-methyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 320 μ mol, 1,00 eq) v DCM (240 μ l) byl přidán TFA (365 mg, 3,20 mmol, 237 μ l, 10,0 eq). Směs se míchala při 18 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-[2-[2-

(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetátu (273 mg) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok K: 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6-methyl-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol trifluoracetátu (148 mg, 320 μmol , 1,00 eq) a DIEA (494 mg, 3,83 mmol, 668 μl , 12,0 eq) v DCM (500 μl) byl při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (32,3 mg, 256 μmol , 0,80 eq). Směs se míchala při teplotě -40 až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Reakce byla ochlazená MeOH (20,5 mg) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,1% TFA)-ACN]; B %: 8–38 %, 13 min) za vzniku 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6-methyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on trifluoracetátu (73,7 mg, 113 μmol , výtěžek 35,2 %, čistota 96,3 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 49



1-(4-(2-(2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-[2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: směs 2-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)ethanolu (401 mg, 3,01 mmol, 1,60 eq), *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-methylsulfonyl- 6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-7-karboxylát (1,00 g, 1,88 mmol, 1,00 eq), Cs₂CO₃ (1,84 g, 5,64 mmol, 3,00 eq), Pd(OAc)₂ (42,2 mg, 188 μmol, 0,10 eq) a BINAP (234 mg, 376 μmol, 0,20 eq) v toluenu (50,00 ml) byl míchán při 110 °C po dobu 3 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 10 : 1 až 100 : 1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (1,20 g, 1,07 mmol, výtěžek 56,8 %, čistota 52 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 585,3 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (1,20 g, 2,05 mmol, 1,00 eq) v DCM (10,00 ml) byl při 0 °C přidán TFA (3,51 g, 30,8 mmol, 2,28 ml, 15,00 eq). Směs se zahřála na 25 °C a míchala se po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna vodou (100 ml) a roztok byl extrahován ethylacetátem (2 × 100 ml). Vodná vrstva byla alkalizována nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (50 ml) a poté extrahována ethylacetátem (2 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 100 ml), vysušeny nad síranem sodným a přefiltrovány. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,65 mmol, výtěžek 80,4 %) jako žluté pryskyřice. **ESI MS** m/z 485,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (750 mg, 1,55 mmol, 1,00 eq), (3-methoxy-1-naftyl)trifluormetansulfonátu (949 mg, 3,10 mmol, 2,00 eq), 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (144,66 mg, 310,00 μmol, 0,20 eq), Pd₂(dba)₃ (141,94 mg, 155,00 μmol, 0,10 eq) a Cs₂CO₃ (1,52 g, 4,65 mmol, 3,00 eq) v toluenu (70,00 ml) byl míchán při 110 °C po dobu 16 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a poté zředěna ethylacetátem (100 ml) a vodou (100 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 100 ml), vysušena nad síranem sodným,

přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 10 : 1 až ethylacetát/methanol 10 : 1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 961 μmol , výtěžek 62,0 %, čistota 88 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 641,3 [M+H]⁺.

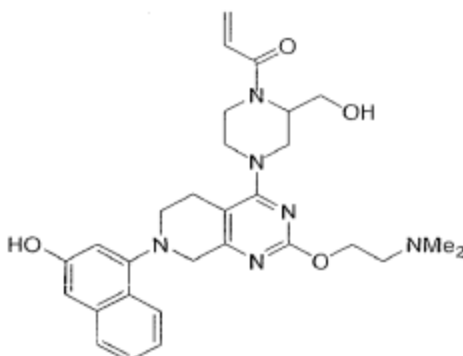
Krok D: 2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: Směs benzyl 4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (700,00 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq) v MeOH byla hydrogenována (15 psi) při 40 °C se suchým Pd/C (140 mg) jako katalyzátorem po dobu 4 hodin. Katalyzátor byl přefiltrován přes plst' Celite[®] a filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (500 mg, 987 μmol , výtěžek 90,6 %) jako hnědé tuhé látky.

Krok E: 1-[4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (500 mg, 987 μmol , 1,00 eq) a DIEA (255 mg, 1,97 μmol , 345 μl , 2,00 eq) v dichlormethanu (8 ml) byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (124 mg, 987 μmol , 1,00 eq) v dichlormethanu (2 ml) při -40 °C v atmosféře dusíku. Směs se zahřála na 25 °C a míchala se po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (20 ml) a dichlormethanem (30 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 30 ml), vysušena nad síranem hořečnatým, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (dichlormethan/methanol 100/1 až 10/1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 1-[4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (450 mg, 714 μmol , výtěžek 72,4 %, čistota 89 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 561,2 [M+H]⁺.

Krok F: 1-[4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-

[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl) ethoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (400 mg, 713 μmol , 1,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl přidán BBr_3 (1,30 g, 5,19 mmol, 500 μl , 7,27 eq) při $-70\text{ }^\circ\text{C}$ v atmosféře dusíku. Tato směs se zahřála na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a míchala se po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna dichlormethanem (20 ml) a poté ochlazena nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem ($1 \times 10\text{ ml}$), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25^*$, $10\text{ }\mu\text{m}$; mobilní fáze: [voda. (0,1%TFA)-ACN]; B %: 18–48 %, 12 min.) Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku 1-[4-[2-[2-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (40,0 mg, 63,7 μmol , výtěžek 8,92 %, čistota 87 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 50



1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: 1-terc-butyl 2-methyl-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylát: k roztoku 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d] pyrimidinu (2,00 g, 6,80 mmol, 1,00 eq) v DMSO (40,0 ml) byl přidán DIEA (1,76 g, 13,6 mmol, 2,38 ml, 2,00 eq) a 1-terc-butyl-2-methylpiperazin-1,2-dikarboxylát (1,74 g, 7,14 mmol, 1,05 eq). Směs se míchala při $55\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem ($3 \times 100\text{ ml}$). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem ($3 \times 100\text{ ml}$), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , diethylether/ethylacetát = 1 : 0 až 3 : 1)

za vzniku 1-terc-butyl-2-methyl-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylátu (3,10 g, 5,70 mmol, výtěžek 83,8 %, čistota 92,3 %) jako žluté polotuhé látky. **ESI MS** m/z 502,2 [M+H]⁺.

Krok B: 1-terc-butyl 2-methyl-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d] pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylát: Směs 1-terc-butyl-2-methyl-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylátu (3,00 g, 5,98 mmol, 1,00 eq), 2-(dimethylamino)ethanolu (1,07 g, 12,0 mmol, 1,20 ml, 2,00 eq), Cs₂CO₃ (4,87 g, 15,0 mmol, 2,50 eq), Pd(OAc)₂ (201 mg, 897 μmol, 0,15 eq) a BINAP (744 mg, 1,20 mmol, 0,20 eq) v toluenu (60,0 ml) byla 3x odplyněna a pročištěna dusíkem a poté byla směs míchána při 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zředěna vodou (50 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 1 : 0 až 5 : 1) za vzniku 1-terc-butyl-2-methyl-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d] pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (3,10 g, 4,45 mmol, výtěžek 80,4 %, čistota 86,0 %) jako černého oleje. **ESI MS** m/z 555,3 [M+H]⁺.

Krok C: 1-terc-butyl 2-methyl-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylát: k roztoku 1-terc-butyl 2-methyl-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (2,33 g, 4,20 mmol, 1,00 eq) v MeOH (50,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (233 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Tato směs byla míchána pod vodíkem (50 psi) při 40 °C po dobu 36 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a organická fáze byla koncentrována do sucha za vzniku 1-terc-butyl-2-methyl-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (1,50 g, surový stav) jako bezbarvého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok D: 1-terc-butyl-2-methyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylát: Směs 1-terc-butyl-2-methyl-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (1,50 g, surový stav), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (1,49 g, 4,76 mmol, 1,30 eq), Cs₂CO₃ (2,98 g, 9,15 mmol, 2,50 eq), Pd₂(dba)₃ (503 mg, 549 μmol, 0,15 eq) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (342 mg, 732 μmol, 0,20 eq) v dioxanu (100 ml) byl 3x odplyněn a pročištěn dusíkem a směs byla míchána při 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře dusíku. Tato reakční směs byla ochlazena přidáním vody (50 ml) při 0 °C a extrahována DCM (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 150 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zakoncentrovány za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 10 : 1 až 5 : 1) za vzniku 1-terc-butyl-2-methyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (1,72 g, 2,25 mmol, výtěžek 53,5 %, čistota 91 %) jako žluté látky. **ESI MS** m/z 697,3 [M+H]⁺.

Krok E: methyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-karboxylát: K roztoku 1-terc-butyl-2-methyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (1,32 g, 1,89 mmol, 1,00 eq) v DCM (20,0 ml) byl přidán TFA (4,31 g, 37,8 mmol, 2,80 ml, 20,0 eq) při 0 °C a tato reakční směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (50 ml) a H₂O (20 ml) a reakční směs byla upravena na hodnotu pH 8 nasyceným NaHCO₃. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku methyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-karboxylátu (1,12 g, 1,87 mmol, výtěžek 69,6 %, čistota 70 %) jako hnědého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 597,4 [M+H]⁺.

Krok F: [4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]methanol: Do směsi methyl-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-karboxylátu (400 mg, 0,670 mmol) v THF (5,00 ml) byl při 0 °C přidán LiAlH₄ (102 mg, 2,68 mmol, 4,00 eq). Tato reakční směs byla třikrát odplyněna a pročištěna dusíkem a míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin

v atmosféře dusíku. Reakční směs byla ochlazena přidavkem $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ (0,5 g) při 0 °C a poté zředěna DCM (50 ml). Spojené organické vrstvy byly přefiltrovány, vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku [4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]methanolu (280 mg, 0,493 mmol, výtěžek 73,6 %) jako žluté polotuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 569,3 [M+H]⁺.

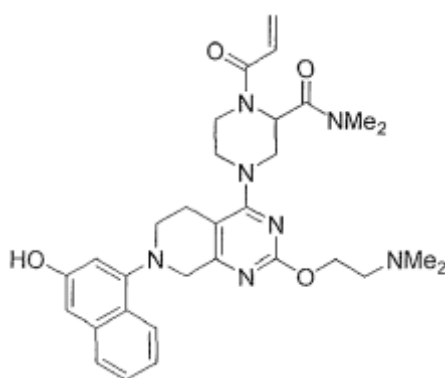
Krok G: 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[3-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl] piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]-N,N-dimethyl-ethanamin: K míchanému roztoku [4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethyl amino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]methanolu (250 mg, 440 μmol, 1,00 eq) a NaH (176 mg, 4,40 mmol, čistota 60,0 %, 10,0 eq) v THF (10,0 ml) byl při 0 °C přidán terc-butyl(dimethyl)silylchlorid (232 mg, 1,54 mmol, 189 μl, 3,50 eq). Tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla ochlazena přidavkem vody (25 ml) při 0 °C a extrahována DCM (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 30 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn preparativním TLC (SiO_2 , DCM/MeOH = 10 : 1) za vzniku 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[3-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl] piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]-N,N-dimethyl-ethanaminu (128 mg, 180 μmol, výtěžek 40,9 %, čistota 96,0 %) jako bezbarvé polotuhé látky. **ESI MS** m/z 683,3 [M+H]⁺.

Krok H: 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino) ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on; K roztoku 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[3-[[terc-butyl (dimethyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]-N,N-dimethyl-ethanaminu (128 mg, 187 μmol, 1,00 eq) a triethylaminu (47,4 mg, 469 μmol, 65,0 μl, 2,50 eq) v DCM (5,00 ml) byl po kapkách při -40 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (35,5 mg, 281 μmol, 1,50 eq) a míchán po dobu 30 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn preparativním TLC (SiO_2 , DCM/MeOH = 10 : 1) za vzniku 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-

(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (92,0 mg, 101 μ mol, výtěžek 54,0 %, čistota 81,0 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 737,3 [M+H]⁺.

Krok I: 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K směsi 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (92,0 mg, 125 μ mol, 1,00 eq) v DCM (8,00 ml) byl přidán BBr₃ (17,0 mg, 67,8 μ mol, 6,53 μ l, 10,0 eq). Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 minut v atmosféře dusíku a poté zkoncentrována při 25 °C za sníženého tlaku do sucha. Ke zbytku byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (0,5 ml). Tento roztok byl upraven na hodnotu pH 7 při 0 °C a poté byl přidán MeOH (2,0 ml). Roztok byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μ ; mobilní fáze: [voda (0,1 % TFA) – ACN]; B %: 15–45 %, 11 min). Požadované frakce byly zachyceny a zahuštěny za sníženého tlaku za účelem odstranění MeCN a lyofilizovány za vzniku 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (6,30 mg, 11,2 μ mol, výtěžek 9,00 %, čistota 95,0 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 533,2 [M+H]⁺.

Příklad 51



1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimethylpiperazin-2-karboxamid

Krok A: 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-terc-butoxykarbonyl-piperazin-2-karboxylová

kyselina: K roztoku 1-terc-butyl 2-methyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (300 mg, 431 μ mol, 1,00 eq) v THF (4,00 ml) a H₂O (1,00 ml) byl přidán NaOH (68,9 mg, 1,72 mmol, 4,00 eq). Tato směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zředěna vodou (50 ml) a tato reakční směs byla upravena na hodnotu pH 6 pomocí HCl (6 M) a poté extrahována DCM (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha za vzniku 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido(3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-terc-butoxykarbonyl-piperazin-2-karboxylové kyseliny (310 mg, surová) jako žluté tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 683,3 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylát K směsi 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-terc-butoxykarbonyl-piperazin-2-karboxylové kyseliny (310 mg, surový stav) a DIEA (352 mg, 2,72 mmol, 476 μ l) v DCM (10,0 ml) byl přidán při 0 °C po částech HATU (259 mg, 681 μ mol). Po 30 minutách míchání byl v jedné dávce přidán N-methylmethanamin (130 mg, 1,59 mmol, 146 μ l, HCl). Tato reakční směs byla třikrát odplyněna a pročištěna dusíkem. Po 12 hodinách míchání při 25 °C v atmosféře dusíku byla reakční směs zředěna vodou (50 ml) při 0 °C a extrahována DCM (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly upraveny na hodnotu pH 6 pomocí HCl (1 M), promyty solným roztokem (3 × 50 ml) a vodou (3 × 50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha za vzniku terc-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylátu (345 mg, 428 μ mol, výtěžek 94,2 %, dva kroky, čistota 88,0 %) jako žluté polotuhé látky. **ESI MS** m/z 710,3 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-

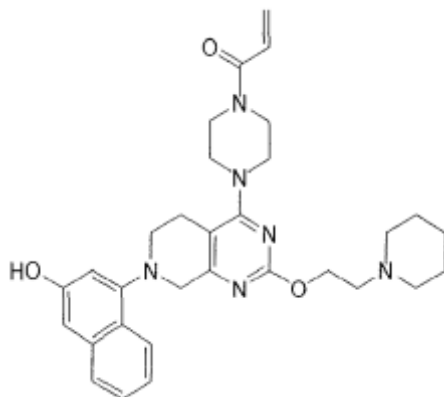
(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylátu (345 mg, 486 μmol , 1,00 eq) v MeOH (5,00 ml) byl pod N_2 přidán Pd/C (80,0 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (15 psi) při 25 °C po dobu 8 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl za sníženého tlaku zkoncentrován do sucha za vzniku terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylát (197 mg, surový stav) jako hnědé tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 620,3 [M+H]⁺.

Krok D: 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimethyl-piperazin-2-karboxamid: Ke směsi terc-butyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(dimethylkarbamoyl)piperazin-1-karboxylátu (197 mg, surový stav) v DCM (5,00 ml) byla při 0 °C přidána HCl/dioxan (4 M, 1,61 ml). Reakční směs byla třikrát odplyněna a pročištěna dusíkem a míchána při 25 °C po dobu 2 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*, 10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05 % HCl) – ACN]; B %: 10–30 %, 7,8 min). Odebraná vodná fáze byla lyofilizována do sucha za vzniku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimethyl-piperazin-2-karboxamidu (90,0 mg, 171 μmol , výtěžek 53,1 %, čistota 99,0 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 520,2 [M+H]⁺.

Krok E: 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimethyl-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-karboxamid: K roztoku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimethyl-piperazin-2-karboxamidu (70,0 mg, 135 μmol , 1,00 eq) v DMAC (500 μl) byl přidán triethylamin (40,9 mg, 404 μmol , 56,0 μl , 3,00 eq) při 0 °C a poté byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (2,55 mg, 20,2 μmol , 0,15 eq). Tato směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla přefiltrována a odebraná organická fáze byla přečištěna pomocí preparativního HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*,

10 μ ; mobilní fáze: [voda (0,1% TFA)-ACN]; B %: 15–45 %, 12 min). Odebraná vodná fáze byla lyofilizována za vzniku 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimethyl-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-karboxamidu (10,0 mg, 16,5 μ mol, výtěžek 12,2 %, čistota 94,6 %) jako žluté polotuhé látky. **ESI MS** m/z 574,2 [M+H]⁺.

Příklad 52



1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

Krok A: terc-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku 2-(1-piperidyl)ethanolu (872 mg, 6,75 mmol, 899 μ l, 3,00 eq) v toluenu (40,0 ml) byl přidán Pd(OAc)₂ (50,5 mg, 225 μ mol, 0,10 eq), Cs₂CO₃ (2,20 g, 6,75 mmol, 3,00 eq), BINAP (280 mg, 450 μ mol, 0,20 eq) a terc-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (1,00 g, 2,25 mmol, 1,00 eq). Směs byla míchána při 110 °C po dobu 12 hodin pod N₂ a poté zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (10,0 ml), extrahován ethylacetátem (3 × 20 ml), promyt solným roztokem (1 × 50 ml), vysušen nad Na₂SO₄, přefiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM /MeOH = 10 : 1) za vzniku terc-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,30 mmol, výtěžek 58,0 %) jako červené tuhé látky. **ESI MS** m/z 537,3 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-[2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi terc-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(1-

piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (600 mg, 1,12 mmol, 1,00 eq) v MeOH (50,0 ml) byl přidán Pd/C (67,2 mg, 10 %). Směs byla míchána při 40 °C po dobu 24 hodin při tlaku 50 psi pod H₂. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku terc-butyl 4-[2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, surový stav) jako hnědého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 447,3 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-[2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg) a (3-methoxy-1-naftyl)trifluormetansulfonátu (343 mg, 1,12 mmol) v toluenu (6,00 ml) byl přidán 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (52,3 mg, 112 μmol), Pd₂(dba)₃ (32,19 mg, 55,98 μmol) a Cs₂CO₃ (548 mg, 1,68 mmol). Po 72 hodinách míchání při 110 °C pod N₂ byla směs zkoncentrována ve vakuu, zředěna vodou (20,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 30,0 ml), promyta solným roztokem (1 × 50,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 10 : 1) za vzniku terc-butyl 4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 232 μmol, dva kroky, výtěžek 41,5 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 603,3 [M+H]⁺.

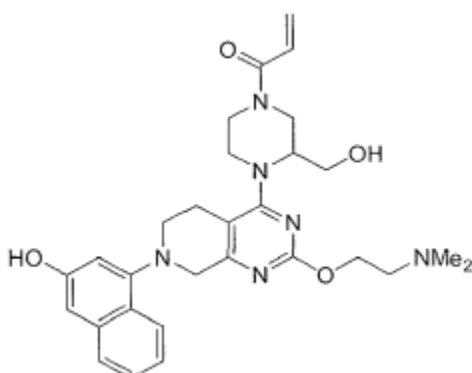
Krok D: 7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: směs terc-butyl 4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 199 μmol, 1,00 eq) a TFA (340 mg, 2,99 mmol, 221 μl, 15,0 eq) v DCM (1,00 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin bis-trifluoracetátu (145 mg, surový stav) jako žluté tuhé látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 503,3 [M+H]⁺.

Krok E: 1-[4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl) ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 7-(3-methoxy-

1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin bis-trifluoracetátu (145 mg, surový stav) a Et₃N (221 mg, 2,18 mmol, 303 µl) v DCM (2,00 ml) byl při -78 °C přidán prop-2-enylprop-2-enoát (25,0 mg, 198 µmol). Po 0,5 h míchání při 0 °C se směs ochladila pomocí MeOH a zkoncentrovala ve vakuu. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 10 : 1) za vzniku 1-[4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (90,0 mg, 162 µmol, dva stupně, výtěžek 81,5 %) jako tuhé pevné látky. **ESI MS** m/z 557,3 [M+H]⁺.

Krok F: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (90,0 mg, 162 µmol, 1,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl při -78 °C přidán BBr₃ (405 mg, 1,62 mmol, 156 µl, 10,0 eq). Po 1 hodině míchání při 0 °C byla směs ochlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného při -78 °C a míchána při 0 °C po dobu 0,5 hod. Směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 20,0 ml), promyta solným roztokem (1 × 40,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (Phenomenex Gemini 150*25 mm*, 10 µ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 55–85 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (6,19 mg, 10,8 µmol, výtěžek 6,71 %, čistota 95 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 543,2 [M+H]⁺.

Příklad 53



1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylát: směs 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d] pyrimidinu (3,00 g, 10,2 mmol, 1,00 eq), 1-terc-butyl-3-methyl piperazin-1,3-dikarboxylátu (2,62 g, 10,7 mmol, 1,05 eq), DIEA (3,30 g, 25,5 mmol, 4,45 ml, 2,50 eq) v DMSO (50,0 ml) byla 3x odplyněna a vyčištěna dusíkem. Směs byla míchána při 100 °C po dobu 12 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zředěna DCM (200 ml), promyta solným roztokem (3 × 50 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10 : 1 až 3 : 1) za vzniku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (2,10 g, 3,81 mmol, výtěžek 37,4 %, čistota 91,0 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 502,1 [M+H]⁺.

Krok B: 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylát: směs 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (2,10 g, 4,17 mmol, 1,00 eq), 2-(dimethylamino)ethanolu (929 mg, 10,4 mmol, 1,04 ml, 2,50 eq), Pd(OAc)₂ (140 mg, 625 μmol, 0,15 eq), BINAP (519 mg, 833 μmol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (3,39 g, 10,4 mmol, 2,50 eq) v toluenu (60,0 ml) byl 3x odplyněn a vyčištěn dusíkem. Směs byla míchána při 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 30 : 1 až 10 : 1) za vzniku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (1,30 g, 1,67 mmol, výtěžek 40,0 %, čistota 71,4 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 555,3 [M+H]⁺.

Krok C: 1-terc-butyl 3-methyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl) piperazin-1,3-dikarboxylát: k roztoku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-benzyl-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (1,30 g, 2,34 mmol, 1,00 eq) v MeOH (15,0 ml) byl pod N₂ přidán Pd/C (300 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve

vakuu a pročištěna vodíkem. Směs byla míchána pod vodíkem (50 psi) při 45 °C po dobu 48 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku za vzniku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl) piperazin-1,3-dikarboxylátu (780 mg, surový stav) jako bezbarvého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok D: 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylát: směs 1-terc-butyl 3-methyl 4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (780 mg, surový stav), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (684 mg, 2,18 mmol), Pd₂(dba)₃ (231 mg, 252 μmol), Cs₂CO₃ (1,37 g, 4,20 mmol) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-diisopropoxybifenyl (RuPhos) (157 mg, 336 μmol) v dioxanu (20,0 ml) byl odplyněn a třikrát vyčištěn dusíkem. Směs byla míchána při 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 10 : 1 až 5 : 1) za vzniku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (750 mg, 1,02 mmol, dva kroky, výtěžek 43,6 %, čistota 95,0 %) jako žluté tuhé látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,10 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58–7,31 (m, 8H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,75 (br s, 1H), 4,45 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,42–4,34 (m, 1H), 4,34–4,28 (m, 1H), 4,15 (br s., 2H), 4,13–3,91 (m, 1H), 3,85–3,70 (m, 5H), 3,49–3,33 (m, 2H), 3,31–3,07 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,83–2,68 (m, 3H), 2,35(s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Krok E: methyl 1-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karboxylát: K roztoku 1-terc-butyl 3-methyl 4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,3-dikarboxylátu (200 mg, 287 μmol, 1,00 eq) v DCM (5,00 ml) byl při 0 °C přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 500 μl, 23,5 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (100 ml) a vodě (50 ml) a roztok byl upraven na hodnotu pH 8 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a poté extrahován DCM (3 × 50 ml).

Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku methyl 1-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karboxylátu (171 mg, 263 μmol, výtěžek 91,6 %, čistota 91,7 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 597,2 [M+H]⁺.

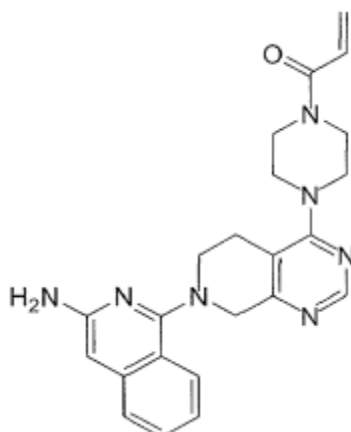
Krok F: (1-(7-(3-(benzyloxy) naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)methanol: Ke směsi methyl 1-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karboxylátu (171 mg, 287 μmol, 1,00 eq) v THF (5,00 ml) byl při 0 °C přidán LiAlH₄ (65,3 mg, 1,72 mmol, 6,00 eq). Po dvouhodinovém míchání při 25 °C byla reakční směs ochlazena přidávkem vody (30 ml) při 0 °C a extrahována DCM (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 30 ml). Získaná organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku (1-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)methanolu (160 mg, 281 μmol, výtěžek 98,2 %, čistota 100 %) jako bezbarvé polotuhé látky. **ESI MS** m/z 569,2 [M+H]⁺.

Krok G: 2-((7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-4-(2-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylethanamin: Ke směsi (1-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)methanolu (160 mg, 281 μmol, 1,00 eq) v THF (5,00 ml) byl při 0 °C přidán NaH (94,0 mg, 2,35 mmol, čistota 60,0 %, 8,00 eq). Po 30 minutách míchání byl po kapkách přidán terc-butyl)dimethylsilylchlorid (133 mg, 881 μmol, 108 μl, 3,00 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 6 hodin v atmosféře dusíku. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 2-((7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-4-(2-(((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylethanaminu (133 mg, 165 μmol, výtěžek 56,1 %, čistota 84,6 %) jako světle žluté tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. **ESI MS** m/z 683,2 [M+H]⁺.

Krok H: 1-(4-(7-(3-(benzyloxy) naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(((tert-

butyldimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: 1 K roztoku 2-((7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-4-(2-(((terc-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylethanaminu (133 mg, 165 μ mol, 1,00 eq) a TEA (39,4 mg, 389 μ mol, 54,0 μ l, 2,00 eq) v DCM (3,00 ml) byl při -40 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (31,9 mg, 253 μ mol, 1,30 eq). Po míchání po dobu 2 hodin při -40 °C byla reakční směs ochlazena MeOH (1 M) a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 1-(4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(((terc-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (140 mg, surový stav) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 737,2 [M+H]⁺.

Krok I: 1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku 1-(4-(7-(3-(benzyloxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(((terc-butyl dimethylsilyl)oxy)methyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (140 mg, surový stav) v DCM (5,00 ml) byl při -40 °C přidán BBr₃ (476 mg, 1,90 mmol, 183 μ l). Po míchání po dobu 2 hodin při -40 °C v atmosféře dusíku byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Byla přidána voda (0,5 ml) a MeOH (2,5 ml) a výsledný roztok byl přečištěn preparativním HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (10 mm NH₄HCO₃) – ACN]; B %: 27–57 %, 11 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku 1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (4,32 mg, 7,94 μ mol, výtěžek 4,18 %, čistota 97,9 %) jako bílé tuhé látky. **ESI MS** m/z 533,4 [M+H]⁺.

Příklad 54

1-[4-[7-(3-amino-1-isochinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

Krok A: terc-butyl 4-hydroxy-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K roztoku Na (4,24 g, 184 mmol, 4,37 ml, 2,50 eq) v EtOH (400 ml) byl pod N₂ přidán 1-terc-butyl 4-ethyl 3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylát (20,0 g, 73,7 mmol, 1,00 eq) a methanimidamid kyseliny octové (11,5 g, 111 mmol, 1,50 eq). Směs se míchala při 70 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla upravena na hodnotu pH 7 pomocí HCl (1N), extrahována DCM (3 × 200 ml), promyta solným roztokem (1 × 400 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku terc-butyl 4-hydroxy-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (16,0 g, 63,7 mmol, výtěžek 86,4 %) jako hnědé tuhé látky. **ESI MS** m/z 274,0 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát: K roztoku *terc*-butyl 4-hydroxy-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (16,0 g, 63,7 mmol, 1,00 eq) v DMF (4,00 ml) byl přidán DBU (29,1 g, 191 mmol, 28,8 ml, 3,00 eq) a benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (PYBOP) (39,8 g, 76,4 mmol, 1,20 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Byl přidán benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl (21,0 g, 95,5 mmol, 18,5 ml, 1,50 eq) a reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (500 ml) a promyta vodou (3 × 400 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, diethylether/ethylacetát = 1 : 1) za vzniku *terc*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-

karboxylátu (2,00 g, 4,41 mmol, výtěžek 6,93 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 454,3 [M+H]⁺.

Krok C: Směs *tert*-butyl 4-(4-benzyloxykarbonylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (1,20 g, 2,65 mmol, 1,00 eq) a TFA (4,53 g, 39,7 mmol, 2,94 ml, 15,0 eq) v DCM (2,00 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Koncentrovaný materiál byl upraven na hodnotu pH 8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, poté extrahován ethylacetátem (3 × 30,0 ml), promyt solným roztokem (1 × 100 ml), vysušen nad Na₂SO₄, přefiltrován a zkoncentrován ve vakuu za vzniku benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 2,26 mmol, výtěžek 85,4 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 354,3 [M+H]⁺.

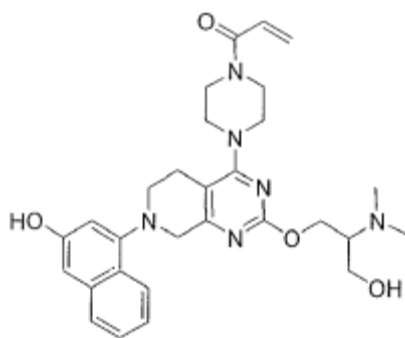
Krok D: benzyl 4-[7-[3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1-isochinoly]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl *N*-(1-brom-3-isochinoly)karbamátu (330 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq), DIEA (264 mg, 2,04 mmol, 357 μl, 2,00 eq) a benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (541 mg, 1,53 mmol, 1,50 eq) v DMSO (3,00 ml) byla míchána při 80 °C po dobu 10 hodin. Směs byla zředěna vodou (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 20 ml). Spojené extrakty byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně s reverzní fází (TFA, 0,1 %) za vzniku benzyl 4-[7-[3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1-isochinoly]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 665 μmol, výtěžek 65,2 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 596,3 [M+H]⁺.

Krok E: *tert*-butyl *N*-[1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl) - 3-isochinoly]karbamát: Směs benzyl 4-[7-[3-(*tert*-butoxykarbonylamino)-1-isochinoly]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 403 μmol, 1,00 eq), KOH (36,2 mg, 645 μmol, 1,60 eq) v H₂O (2,40 ml) a *n*-butylalkoholu (2,40 ml) byla míchána při 100 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (3 × 5,00 ml), promyta solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl *N*-[1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl) - 3-isochinoly]karbamátu (150 mg, 325 μmol, výtěžek 80,7 %) jako žlutého oleje. **ESI MS** m/z 462,3 [M+H]⁺.

Krok F: 1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)isochinolin-3-amin trifluoracetát: Roztok *tert*-butyl N-[1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)-3-isochinolyl]karbamátu (150 mg, 325 μ mol, 1,00 eq) a TFA (556 mg, 4,87 mmol, 361 μ l, 15,0 eq) v DCM (360 μ l) byl míchán při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)isochinolin-3-amin trifluoracetátu (154,52 mg, surový stav) jako žluté tuhé látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok G: 1-[4-[7-(3-amino-1-isochinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-(4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl)isochinolin-3-amin trifluoracetátu (150 mg, surový stav) a Et₃N (319 mg, 3,15 mmol, 437 μ l) v DCM (2,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (31,8 mg, 252 μ mol) při -40 °C, poté byl míchán při -40 °C po dobu 0,5 hod. Směs byla ochlazená přidáním MeOH (20,22 mg, 630,96 μ mol) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn preparativním HPLC (Phenomenex Gemini 150*25 mm*, 10 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 26–56 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(3-amino-1-isochinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (35,4 mg, 82,5 μ mol, výtěžek 26,2 %, čistota 96,8 %) jako žluté tuhé látky. **ESI MS** m/z 416,3 [M+H]⁺.

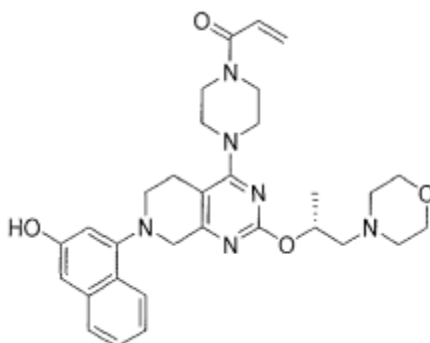
Příklad 55



1-(4-(2-(2-(dimethylamino)-3-hydroxypropoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1 -yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(dimethylamino)propan-1,3-diolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 533,3 [M+H]⁺.

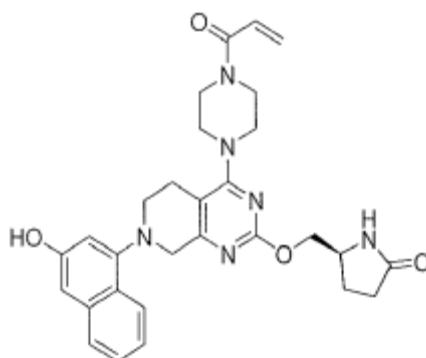
Příklad 56



(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-morfolinpropan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

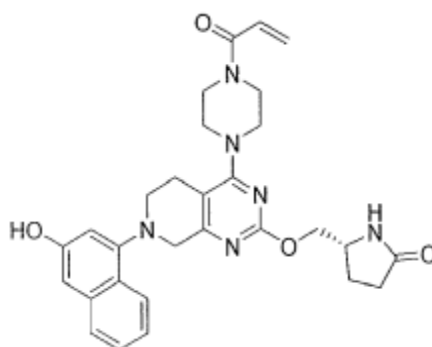
Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-morfolinpropan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 57



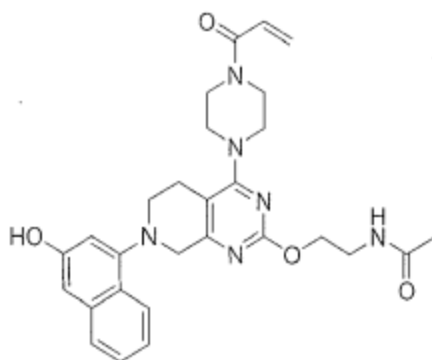
(S)-5-(((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-2-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (S)-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-onu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 58

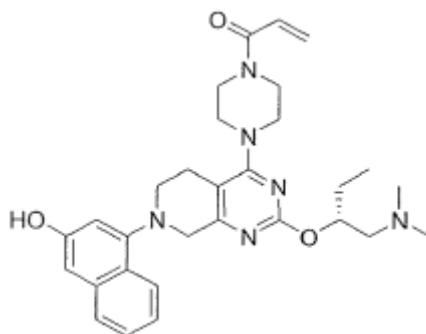
(R)-5-(((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-2-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-onu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,2 [M+H]⁺.

Příklad 59

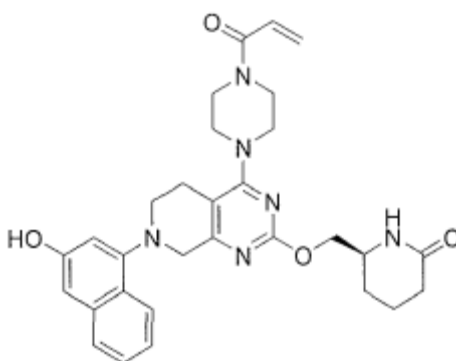
N-(2-(((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)acetamid

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím N-(2-hydroxyethyl)acetamidu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Příklad 60

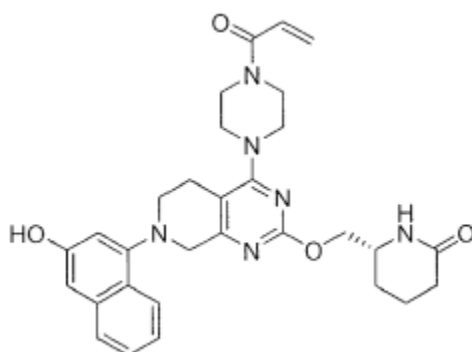
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)butan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-(dimethylamino)butan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 545,3 [M+H]⁺.

Příklad 61

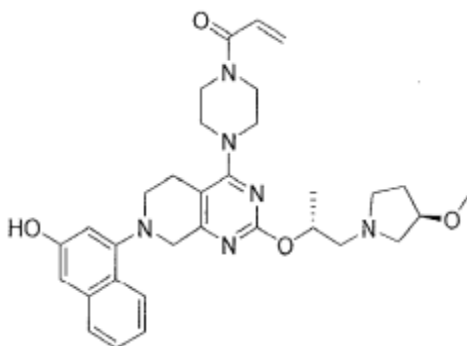
(S)-6-(((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)piperidin-2-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 6-(hydroxymethyl)piperidin-2-onu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a produkt byl separován chirální chromatografií. Vrchol 2 byl dán stereochemií (S), která nebyla potvrzena. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 62

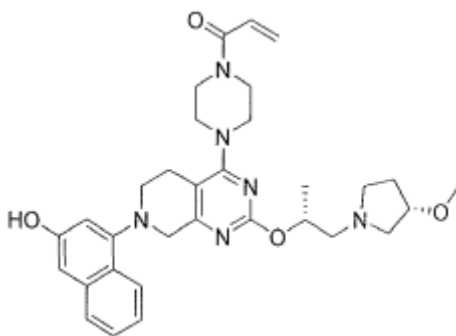
(R)-6-(((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)piperidin-2-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 6-(hydroxymethyl)piperidin-2-onu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a separovaný chirální chromatografií. Vrchol 1 byl přiřazen stereochemií (R), ale tato stereochemie nebyla potvrzena. ES+APCI MS m/z 543,2 [M+H]⁺.

Příklad 63

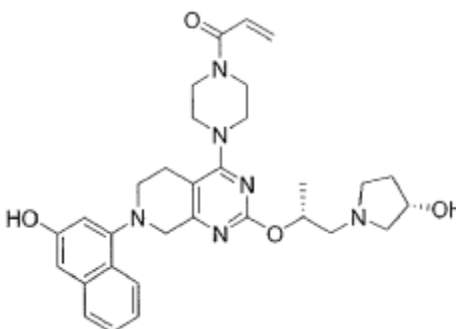
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((R)-1-((R)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-((R)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 64

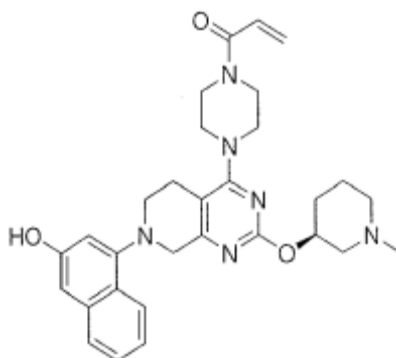
1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(((R)-1-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propan-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-((S)-3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 65

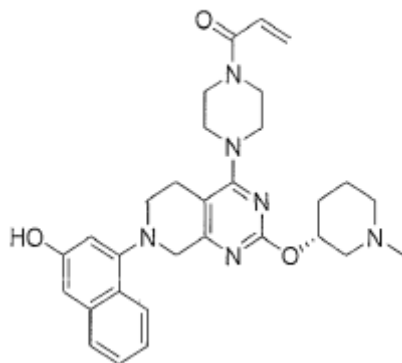
1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(((R)-1-((S)-3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propan-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-((S)-3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 66

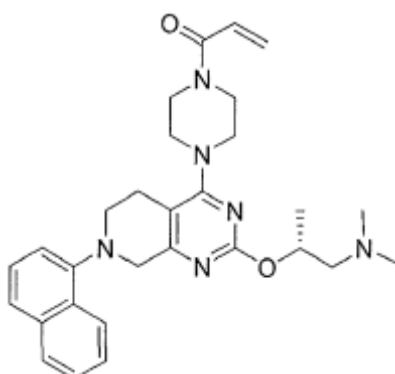
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (S)-1-methylpiperidin-3-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 67

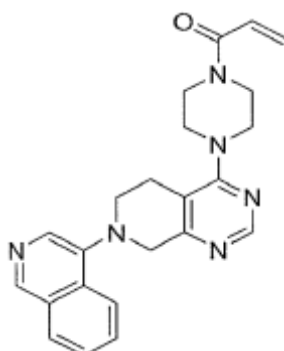
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-3-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-methylpiperidin-3-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 68

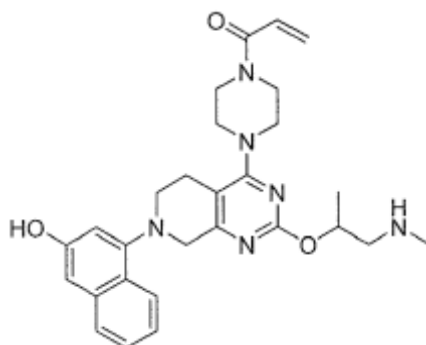
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-jódnaftalenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 501,3 [M+H]⁺.

Příklad 69

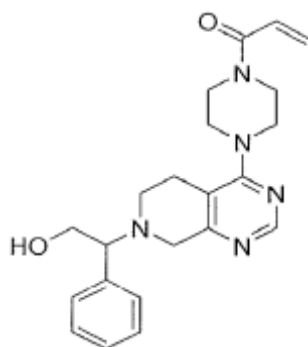
1-(4-(7-(isochinolin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 4-bromchinolinu namísto 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 401,2 [M+H]⁺.

Příklad 70

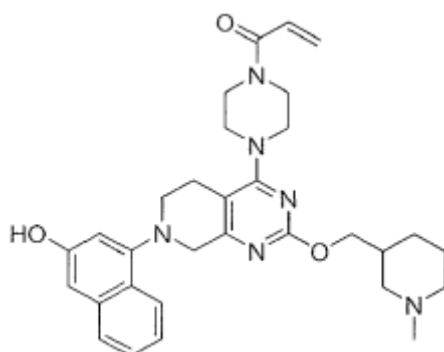
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(methylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-(methylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 503,3 [M+H]⁺.

Příklad 71

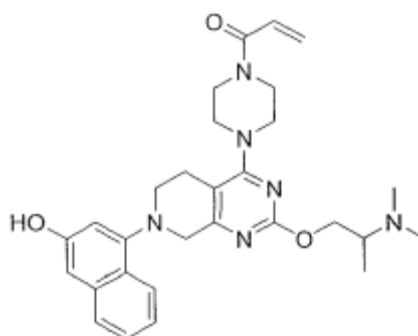
1-(4-(7-(2-hydroxy-1-fenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 1** s použitím 2-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-fenylethylmethansulfonátu namísto 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalenu v kroku C. ES+APCI MS m/z 394,2 [M+H]⁺.

Příklad 72

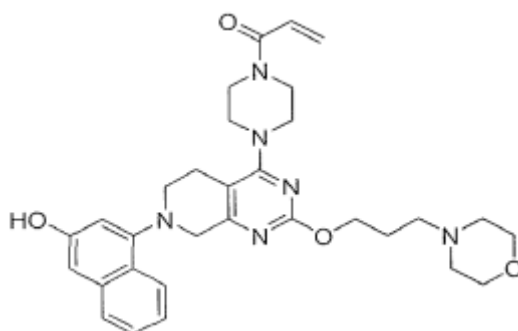
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (1-methylpiperidin-3-yl)methanolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 73

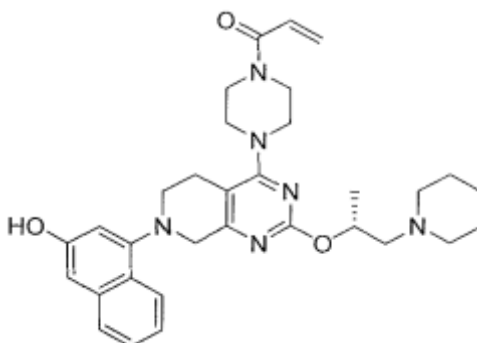
1-(4-(2-(2-(dimethylamino)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(dimethylamino)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,2 [M+H]⁺.

Příklad 74

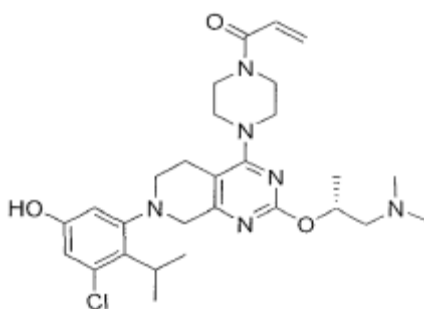
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 75

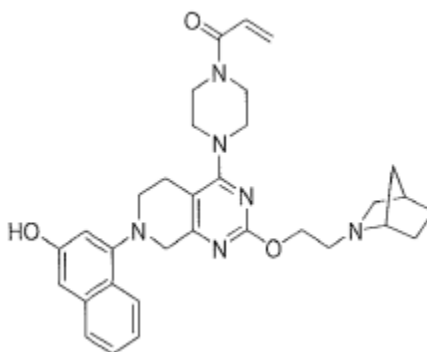
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-(piperidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

Příklad 76

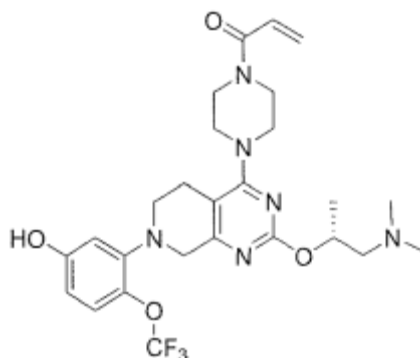
(R)-1-(4-(7-(3-chloro-5-hydroxy-2-isopropylphenyl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-brom-3-chlor-2-isopropyl-5-(methoxymethoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 545,3 [M+H]⁺.

Příklad 77

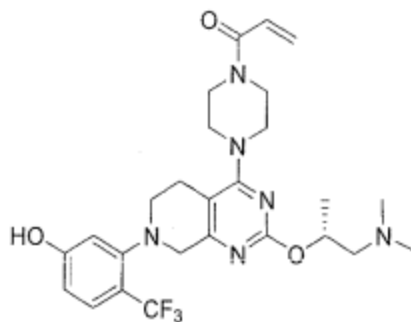
1-(4-(2-(2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizován podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-((1S,4R)-2-azabicyclo[2,2,1]heptan-2-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 555,2 [M+H]⁺.

Příklad 78

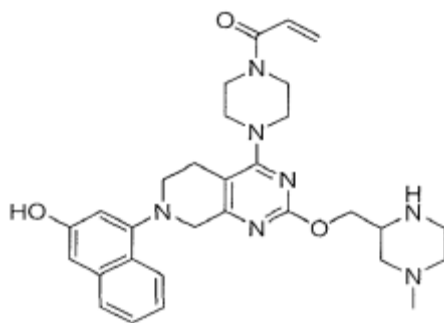
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(5-hydroxy-2-(trifluoromethoxy)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(trifluormethoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 551,2 [M+H]⁺.

Příklad 79

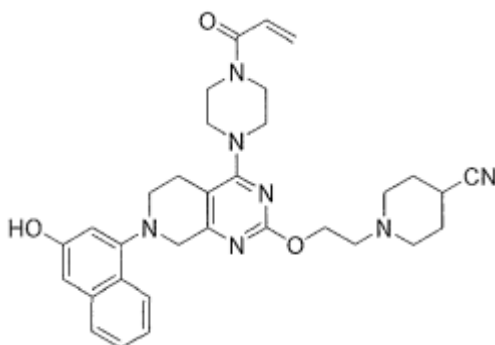
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(5-hydroxy-2-(trifluormethyl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(trifluormethyl)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 535,2 [M+H]⁺.

Příklad 80

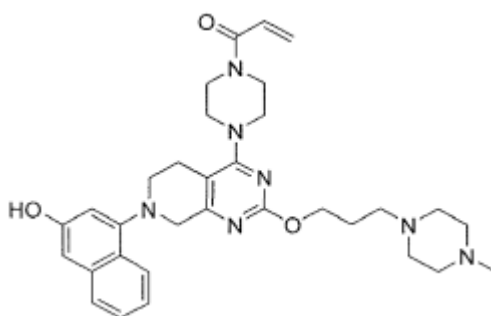
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-methylpiperazin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (4-methylpiperazin-2-yl)methanolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 544,3 [M+H]⁺.

Příklad 81

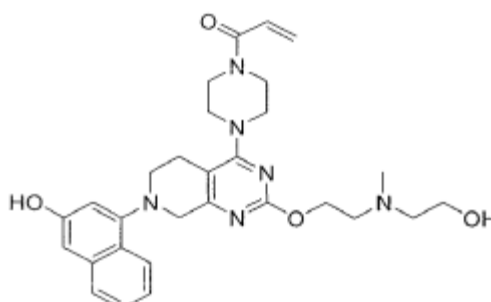
1-(2-((4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)ethyl)piperidin-4-karbonitril

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 1-(2-hydroxyethyl)piperidin-4-karbonitrilu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 568,2 [M+H]⁺.

Příklad 82

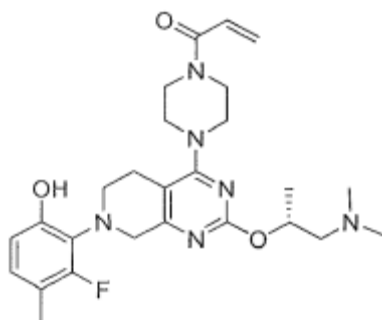
1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s pomocí 3-(4-methylpiperazin-1-yl)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 572,4 [M+H]⁺.

Příklad 83

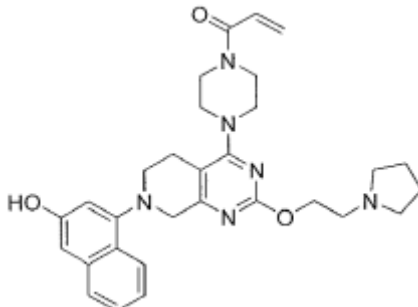
1-(4-(2-(2-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-((2-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)(methyl)amino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 533,3 [M+H]⁺.

Příklad 84

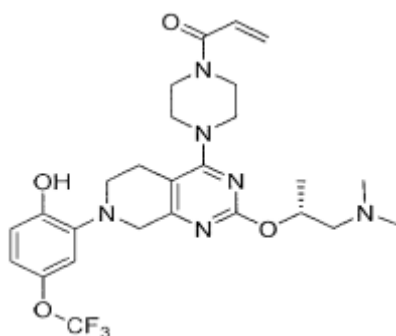
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(2-fluor-6-hydroxy-3-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-3-fluor-1-(methoxymethoxy)-4-methylbenzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 499,3 [M+H]⁺.

Příklad 85

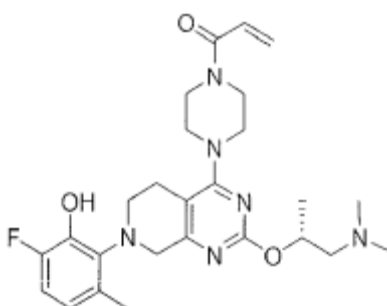
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(pyrrolidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,2 [M+H]⁺.

Příklad 86

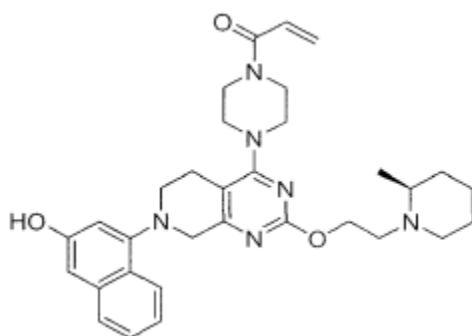
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(2-hydroxy-5-(trifluoromethoxy)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-1-(methoxymethoxy)-4-(trifluormethoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 551,2 [M+H]⁺.

Příklad 87

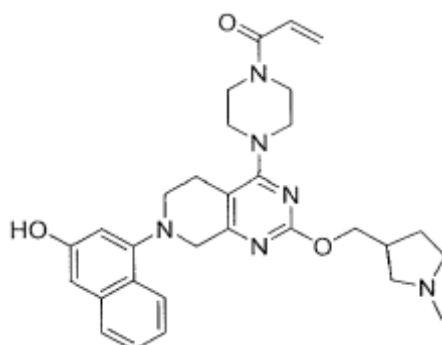
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-fluor-2-hydroxy-6-methylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-4-fluor-3-(methoxymethoxy)-1-methylbenzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 499,2 [M+H]⁺.

Příklad 88

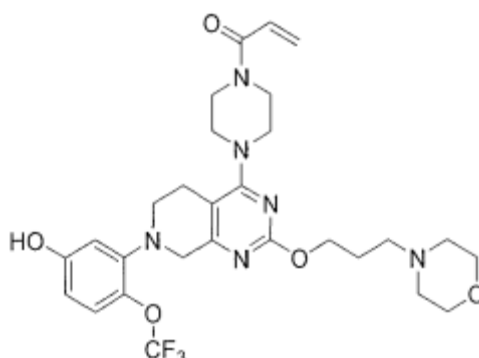
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (S)-2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,2 [M+H]⁺.

Příklad 89

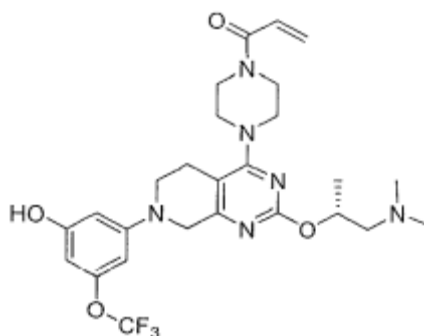
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (1-methylpyrrolidin-3-yl)methanolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 90

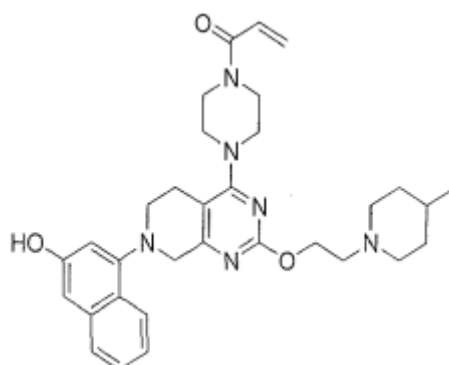
1-(4-(7-(5-hydroxy-2-(trifluormethoxy)fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a s použitím 2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(trifluormethoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 593,2 [M+H]⁺.

Příklad 91

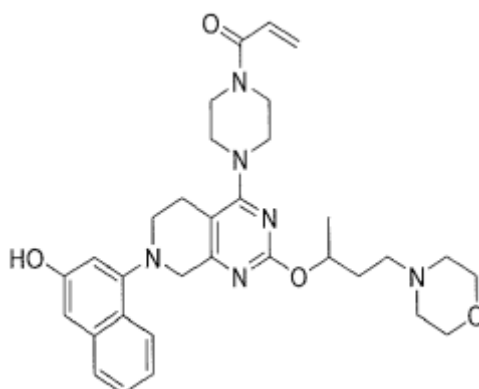
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxy-5-(trifluormethoxy)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-brom-1-(methoxymethoxy)-5-(trifluormethoxy)benzenu místo (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 551,2 [M+H]⁺.

Příklad 92

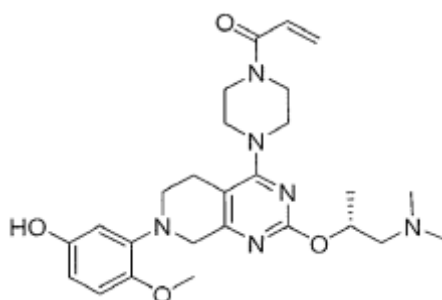
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(4-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,2 [M+H]⁺.

Příklad 93

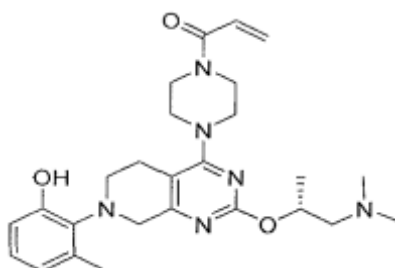
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-morfolinbutan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 4-morfolinbutan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 94

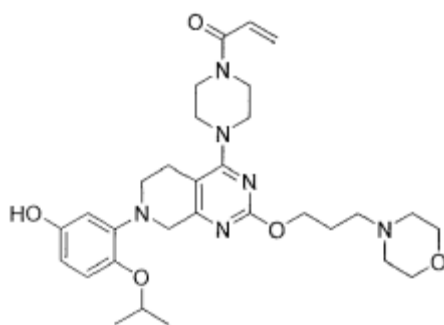
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(5-hydroxy-2-methoxyfenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-brom-1-(methoxymethoxy)-4-methoxybenzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 497,2 [M+H]⁺.

Příklad 95

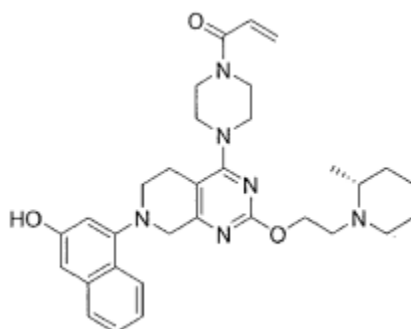
(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(2-hydroxy-6-methylfenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-brom-1-(methoxymethoxy)-3-methylbenzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 481,2 [M+H]⁺.

Příklad 96

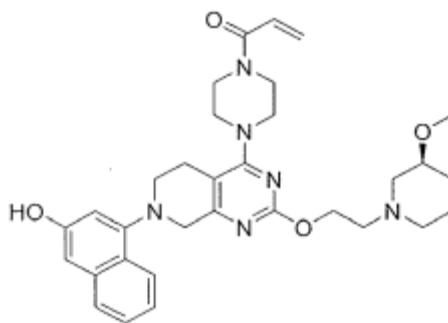
1-(4-(7-(5-hydroxy-2-isopropoxyfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3 4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a s použitím 2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-(isopropoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Příklad 97

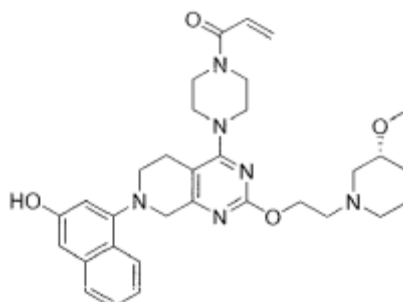
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7, 8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-2-(2-methylpiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,3

Příklad 98

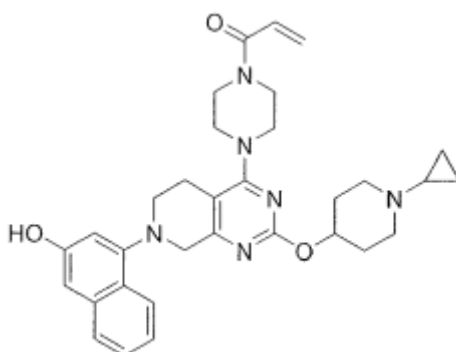
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (S)-2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

Příklad 99

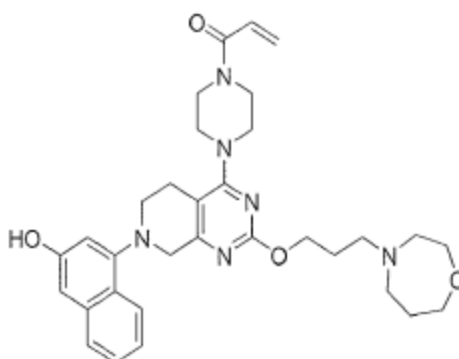
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-(2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-2-(3-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

Příklad 100

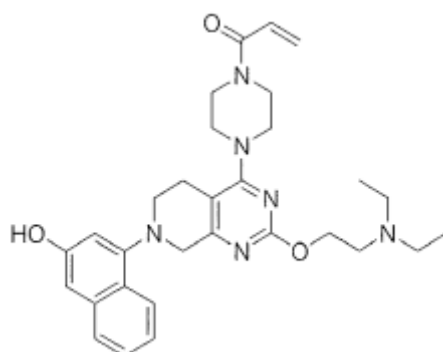
1-(4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (1-cyklopropylpiperidin-4-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 555,3 [M+H]⁺.

Příklad 101

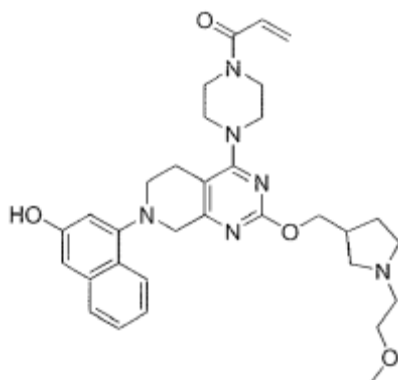
1-(4-(2-(3-(1,4-oxazepan-4-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (3-(1,4-oxazepan-4-yl)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 102

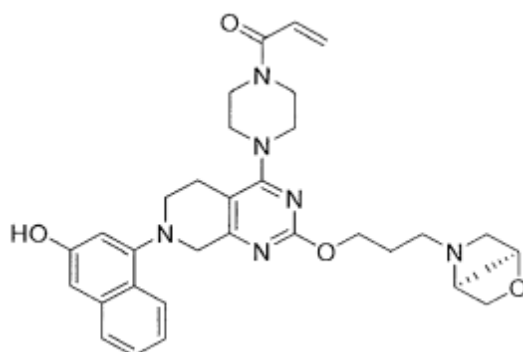
1-(4-(2-(3-(1,4-oxazepan-4-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody v , s použitím 2-(diethylamino)ethan-1-olu místo (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 531,3 [M+H]⁺.

Příklad 103

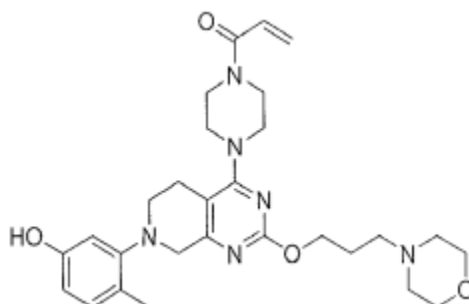
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizováno podle metody uvedené v **příkladu 8**, (1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-3-yl)methanol namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 104

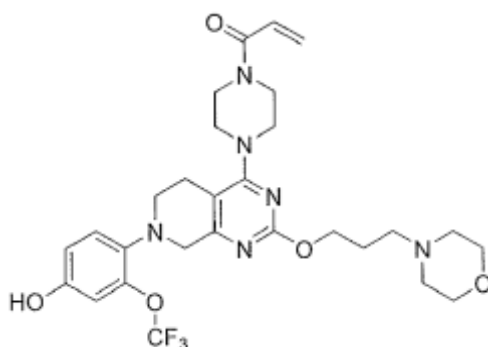
1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 105

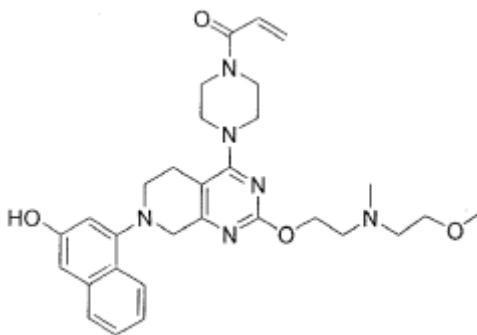
1-(4-(7-(5-hydroxy-2-methylfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a s použitím 2-brom-4-(methoxymethoxy)-1-methylbenzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 523,3 [M+H]⁺.

Příklad 106

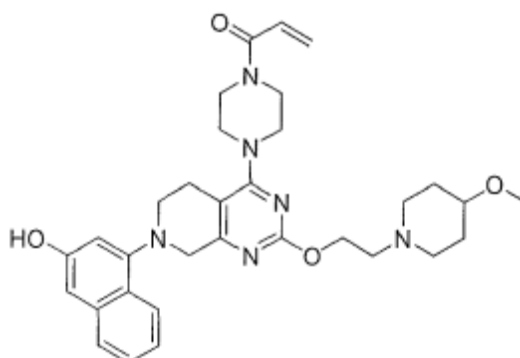
1-(4-(7-(4-hydroxy-2-(trifluormethoxy)fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a s použitím 2-brom-5-(methoxymethoxy)-1-(trifluormethoxy)benzenu namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 593,2 [M+H]⁺.

Příklad 107

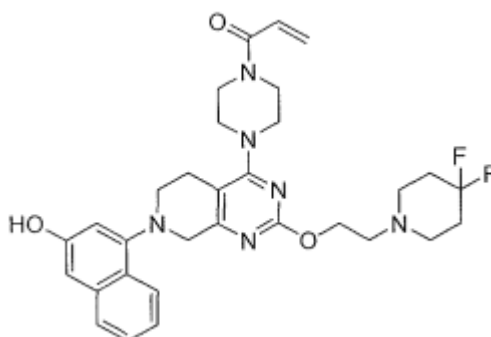
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-((2-methoxyethyl)(methyl)amino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 547,3 [M+H]⁺.

Příklad 108

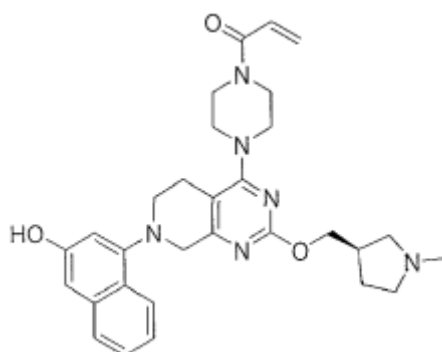
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(4-methoxypiperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(4-methoxypiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 109

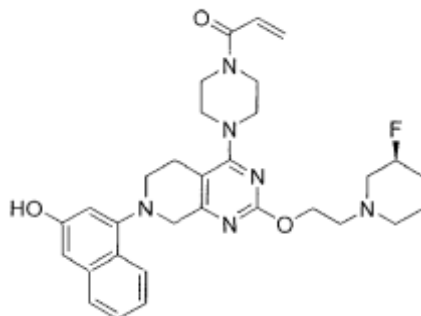
1-(4-(2-(2-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-(4,4-difluorpiperidin-1-yl)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 579,2 [M+H]⁺.

Příklad 110

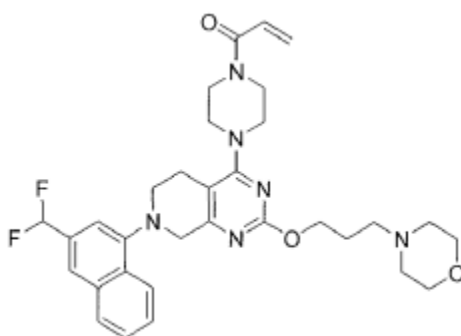
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methanolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 111

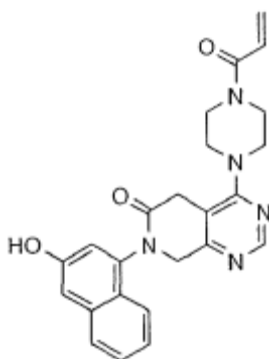
(S)-1-(4-(2-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propan-2-ol

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (S)-2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethanolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 561,3 [M+H]⁺.

Příklad 112

1-(4-(7-(3-(difluormethyl)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B a s použitím 1-brom-3-(difluormethyl)naftalenu (0,129 g, 0,503 mmol) namísto (3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonátu v kroku D. ES+APCI MS m/z 593,2 [M+H]⁺.

Příklad 113

4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-on

Krok A: terc-butyl 4-(6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 4-chlor-6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidinu (1,07 g, 5,83 mmol) v DCM (20 ml) byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (2,09 ml, 11,7 mmol) a následně terc-butyl piperazin-1-karboxylát (1,19 g, 6,41 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Tato reakční směs se promyla solným roztokem, vysušila nad mgSO_4 a zkoncentrovala ve *vakuu* za vzniku terc-butyl 4-(6-

fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu, který byl použit přímo v dalším kroku (1,8 g, 92,6 %) **ES+APCI MS** m/z 334,1 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-(6-(benzyloxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku fenylmethanolu (0,65 g, 6,0 mmol) v DMA (10 ml) byl po částech přidán hydrid sodný (0,24 g, 6,0 mmol) za současného odplyňování dusíkem a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut při pokojové teplotě. K reakci byl přidán terc-butyl 4-(6-fluorpyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (1,0 g, 3,0 mmol) jako tuhá látka a tato reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakční směs byla přelita do vody (300 ml) a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena nad mgSO₄ a zkoncentrována ve *vakuu*. Surový materiál byl podroben chromatografii s použitím gradientu 0 až 100% směsi ethylacetátu/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku terc-butyl 4-(6-(benzyloxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,4 g, 0,95 mmol, výtěžek 32 %). **ES+APCI MS** m/z 422,2 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-(6-(benzyloxy)pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 0,95 mmol) v 95% ethanolu (30 ml) pročištěném dusíkem byl přidán Pd/C (0,10 g, 0,95 mmol). Reakce byla třikrát odsáta vakuem a doplněna vodíkem. Po třetím doplnění byla reakční směs míchána při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Reakce byla opět odplyněna dusíkem, suspenze přefiltrována přes Celite[®] a filtrát byl zkoncentrován ve *vakuu* za vzniku terc-butyl 4-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,4 g, 126 %). **ES+APCI MS** m/z 334,4 [M+H]⁺.

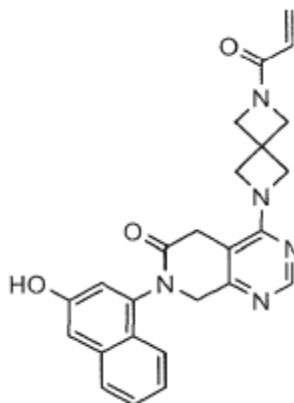
Krok D: terc-butyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-(6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,28 g, 0,84 mmol) v dioxanech (4 ml) v uzavřené zkumavce byl přidán fosforečnan draselný (0,36 g, 1,7 mmol), N1,N2-dimethylethan-1,2-diamin (0,074 g, 0,84 mmol) a 1-jod-3-(methoxymethoxy)naftalen (0,53 g, 1,7 mmol). Do reakce byl 20 minut vstříkovan argon, poté se přidal jodid měďnatý (I) (0,16 g, 0,84 mmol). Reakční nádoba byla uzavřena a zahřívána přes noc na 100 °C. Reakce byla zředěna vodou a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 × 150 ml). Organické látky byly promyty solným

roztokem, vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl podroben chromatografii s použitím gradientu 0 až 100 % ethylacetátu/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku terc-butyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, 0,58 mmol, výtěžek 69 %) ES+APCI MS m/z 520,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok E: 7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-on: K roztoku terc-butyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, 0,58 mmol) v methanolu (10 ml) byl přidán vodný chlorovodík (0,38 ml, 2,3 mmol) a reakce probíhala za míchání přes noc při 50 °C. Reakce byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-onu jako bis HCl soli (0,26 g, 100 %). ES+APCI MS m/z 376,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok F: 4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-on: K suspenzi 7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-onu dihydrochloridu (0,26 g, 0,58 mmol) v roztoku DCM/acetonitrilu (10 ml) v poměru 1 : 1 byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,45 g, 3,5 mmol) a akryloylchlorid (0,052 g, 0,58 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla zkoncentrována ve *vakuu* a materiál byl přečištěn pomocí reverzního preparativního HPLC (s použitím gradientu 5 až 95 % ACN/voda) za vzniku 4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-7,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-6(5H)-onu (0,038 g, 0,088 mmol, výtěžek 15 %). ES+APCI MS m/z 430,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

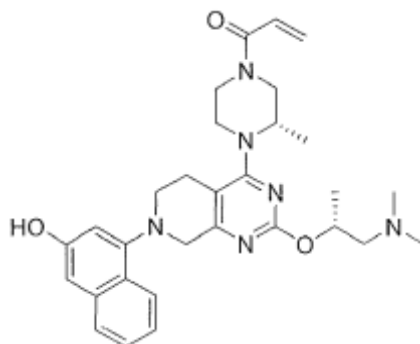
Příklad 114



4-(6-akryloyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-7,8-dihydropyrido [3,4-d]pyrimidin-6(5H)-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím hydrochloridu terc-butyl-2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-karboxylátu (305 mg, 1,54 mmol) namísto terc-butyl piperazin-1-karboxylátu (1,19 g, 6,41 mmol) v kroku B. ES+APCI MS m/z 442,2 [M+H]⁺

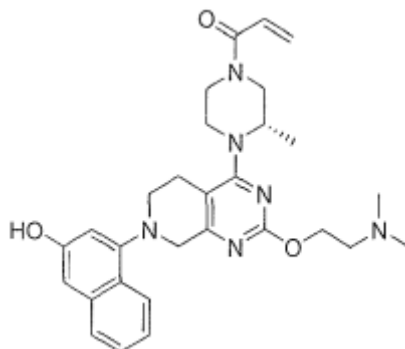
Příklad 115



1-((S)-4-(2-(((R)-1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl(S)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu (1,155 g, 4,931 mmol) namísto benzyl-1-piperazinkarboxylátu v kroku A. ES+APCI MS m/z 531,3 [M+H]⁺.

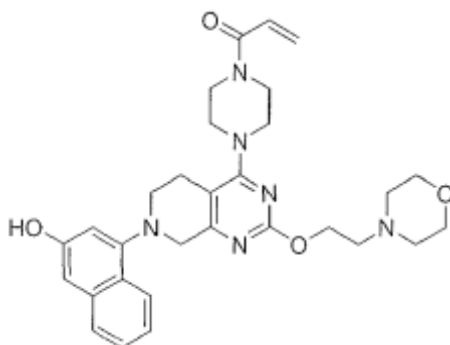
Příklad 116



(S)-1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím benzyl(S)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu (1,155 g, 4,931 mmol) namísto benzyl-1-piperazinkarboxylátu v kroku A. Také s použitím 2-(dimethylamino)ethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

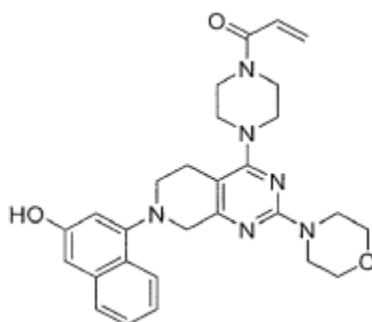
Příklad 117



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-morpholinoethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 2-morpholinoethan-1-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 545,2 [M+H]⁺.

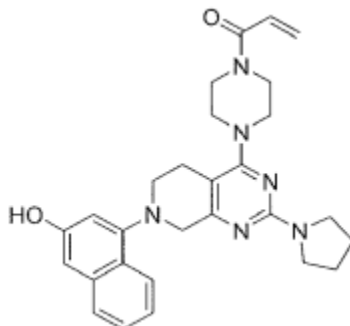
Příklad 118



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-morpholin-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím morfolinu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 501,3 [M+H]⁺.

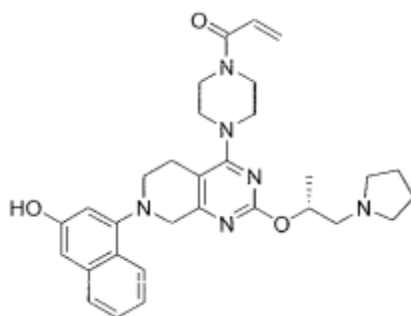
Příklad 119



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(pyrrolidin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

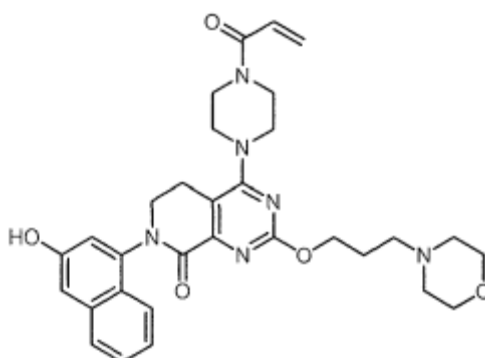
Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím pyrrolidinu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 485,2 [M+H]⁺.

Příklad 120



(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím (R)-1-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 543,4 [M+H]⁺.

Příklad 121

4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-on

Krok A: Terc-butyl 2,4-dichlor-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát Do baňky s kulatým dnem byl přidán terc-butyl-2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylát (1,0 g, 3,29 mmol) a EtOAc (16,4 ml). Byl přidán roztok jodistanu sodného (2,11 g, 9,86 mmol) ve vodě (16,4 ml). Byl přidán chlorid ruthenia (III) (0,102 g, 0,493 mmol) a tato směs byla míchána volně uzavřená a intenzivně míchána po dobu 6 hod při teplotě prostředí. Směs byla rozdělena mezi vodu a EtOAc a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla dále extrahována EtOAc (2 × 20 ml) a spojené extrakty byly promyty solným roztokem a vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (10–30% EtOAc/hexany, doplnění CH₂Cl₂), čímž bylo získáno 0,864 g (82 %) produktu jako bělavé tuhé látky.

Krok B: Terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát. K roztoku terc-butyl-2,4-dichlor-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (0,400 g, 1,26 mmol) v CH₂Cl₂ (5,0 ml) byl přidán N,N-diisopropylethylamin (0,325 g, 2,51 mmol) a následně benzyl-1-piperazinkarboxylát (0,255 ml, 1,32 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1,5 hod. Reakční směs byla zředěna CH₂Cl₂ (10 ml) a promyta 0,5M roztokem KHSO₄ (5 ml), následně nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a solankou. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Surový produkt byl podroben ultrazvuku v 10 ml MTBE a výsledná tuhá látka byla izolována vakuovou filtrací. Tato tuhá látka byla vysušena ve vakuu,

čímž bylo získáno 0,507 g (80 %) požadovaného produktu ve formě bělavé tuhé látky, která byla použita přímo v dalším kroku. ES+APCI MS m/z 502,1 [M+H]⁺.

Krok C: Benzyl 4-(2-chlor-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Roztok terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-8-oxo-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (0,255 g, 0,5080 mmol) v CH₂Cl₂ (1,0 ml) byl ochlazen na 0 °C. Byla přidána kyselina trifluoroctová (0,3890 ml, 5,080 mmol) a směs byla zahřáta na teplotu prostředí. Po 1 hodině byla směs zředěna CH₂Cl₂ a přidána ke směsi solného roztoku (10 ml) a 3,0 M vodného roztoku NaOH (1,7 ml, 5,080 mmol). Vrstvy byly spojeny a upraveny na hodnotu pH 8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována pomocí 2 × 10 ml CH₂Cl₂. Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Byla získána základní sloučenina (0,223 g, kvant.) jako žlutooranžová pěna. ES+APCI MS m/z 402,1[M+H]⁺.

Krok D: Benzyl 4-(2-(3-morfolinpropoxy)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Do nádoby byl přidán N-hydroxypropanylmorfolin (0,687 g, 4,73 mmol) a benzyl 4-(2-chlor-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (0,190 g, 0,473 mmol) a následně dioxan (1,6 ml). Byl přidán uhličitán cesný (0,462 g, 1,42 mmol) a směs byla míchána při 65 °C po dobu 15 hodin. Směs byla zředěna CHCl₃ a přefiltrována a tuhá látka byla promyta dalším CHCl₃. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a přečištěn sloupcovou chromatografií (2–10% MeOH/DCM s 1% NH₄O), čímž bylo získáno 0,061 g (25 %) požadovaného produktu ve formě hustého bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 511,2[M+H]⁺.

Krok E: Benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Do nádoby byl přidán benzyl 4-(2-(3-morfolinpropoxy)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (0,060 g, 0,12 mmol), N,N'-dimethylethylenediamin (0,010 g, 0,12 mmol) a 1-jod-3-(methoxymethoxy)naftalen (0,074 g, 0,24 mmol), následovaný dioxanem (0,78 ml) a trojsytným fosforečnanem draselným (0,050 g, 0,24 mmol). Reakce byla proplachována bublajícím Ar po dobu 10 min, poté byl přidán jodid měďný (I) (0,022 g,

0,12 mmol) a nádobka byla uzavřena. Směs se zahřála na 110 °C a míchala se po dobu 16 hodin. Směs byla ochlazena na teplotu prostředí, zředěna vodou a extrahována EtOAc (3 × 10 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (2–8 % MeOH/DCM) a vzniklo 0,062 g (76 %) produktu ve formě hnědé pěny. ES+APCI MS m/z 697,3 [M+H]⁺.

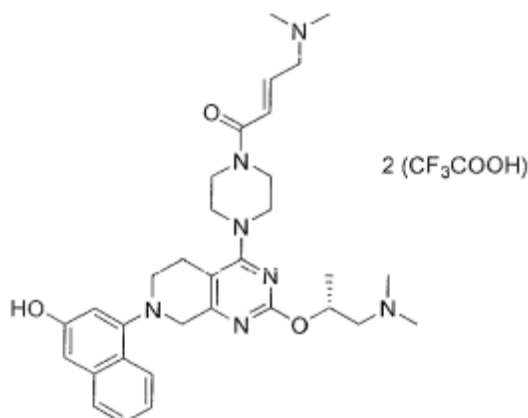
Krok F: 7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-4-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-on. K roztoku benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,062 g, 0,089 mmol) v EtOH (0,44 ml) a THF (0,44 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (0,038 g, 0,018 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra vodíku pomocí vakua a následně tlaku z balónku. Směs byla míchána při teplotě prostředí po dobu 1,5 hod, poté zahřáta na 45 °C a míchána po dobu 1 hod. Směs byla zředěna pomocí EtOAc a přefiltrována přes nylonový filtr. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku světle hnědé pěny (0,052 g), která byla přes noc vysušena a znovu podrobena reakčním podmínkám stejným jako ty, které jsou uvedeny výše. Po 5 hodinách míchání při pokojové teplotě byl přidán další Pd/C (0,050 g) a reakce probíhala za míchání při teplotě prostředí další 2 hodiny. Směs byla zředěna EtOAc a přefiltrována přes nylonový filtr. Tuhá látka byla promyta EtOAc a MeOH a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 0,029 g (58 %) požadovaného produktu ve formě světle hnědé pěny. ES+APCI MS m/z 563,3 [M+H]⁺.

Krok G: 4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-on. K roztoku 7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-4-(piperazin-1-yl)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-onu (0,028 g, 0,050 mmol) v CH₂Cl₂ (0,50 ml) při -78 °C byl přidán triethylamin (0,014 ml, 0,100 mmol). Byl přidán akryloylchlorid (0,55 ml, 0,055 mmol, čerstvě připravený 0,1M CH₂Cl₂) a reakce poté probíhala za míchání po dobu 0,5 hod. Směs byla zředěna CHCl₃ a byl přidán nasycený vodný roztok NH₄Cl. Vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla extrahována CHCl₃ (2 × 10 ml). Spojené extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (4–6 % MeOH/DCM), čímž se získalo

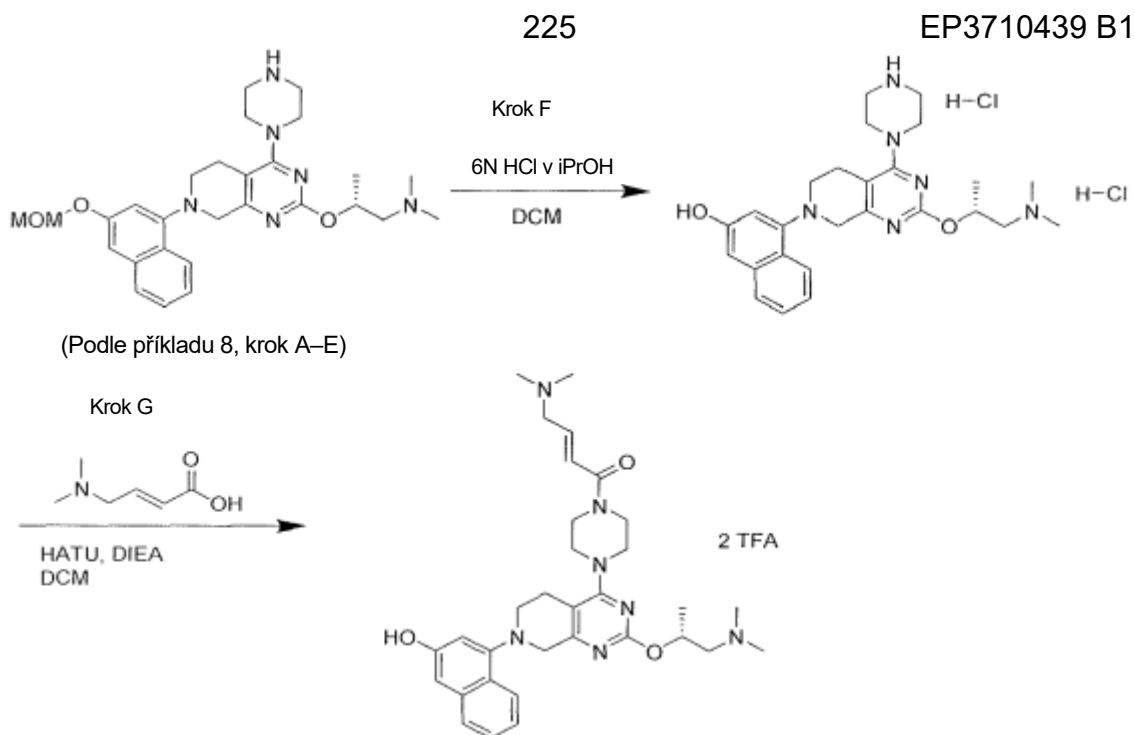
0,018 g (59 %) základní sloučeniny ve formě tuhé bělavé pěny. ES+APCI MS m/z 617,3 [M+H]⁺.

Krok H: 4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-on. K roztoku 4-(4-akryloylpiperazin-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-6,7-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-8(5H)-onu (0,018 g, 0,0292 mmol) v 1/1 MeOH/THF (0,6 ml) byla přidána HCl (0,0486 ml, 0,292 mmol, 6 N vodný roztok). Směs se míchala při 35 °C po dobu 7 hodin. Směs byla zředěna solným roztokem a upravena na hodnotu pH 8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Směs byla extrahována pomocí 10% směsi IPA/CHCl₃ (2 × 10 ml) a CHCl₃ (10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány. Surový materiál byl přečištěn sloupcovou chromatografií (6–10% MeOH/DCM), čímž bylo získáno 0,012 g (71 %) produktu ve formě bělavé tuhé látky. ES+APCI MS m/z 573,3[M+H]⁺.

Příklad 122



(R,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on bis-trifluoracetát



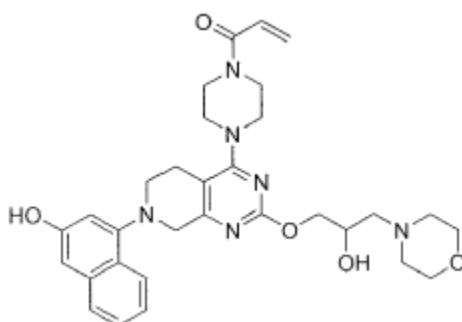
Kroky A-E: (R)-2-((7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-amin byl syntetizován podle metody uvedené v příkladu 8, krok a až krok E, s použitím (R)-1-(dimethylamino)propan-2-olu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B.

Krok F: (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-ol dihydrochlorid: K roztoku (R)-2-((7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropan-1-aminu (75 mg, 0,15 mmol) v DCM (2,9 ml) byla přidána 6N HCl v iPrOH (247 μ l, 1,5 mmol) a tato směs byla míchána při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována do sucha za vzniku (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-ol dihydrochloridu, který byl použit přímo v dalším kroku. ES+APCI MS m/z 463,2 [M+H]⁺.

Krok G: (R,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on bis-trifluoroacetát: Roztok (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-ol dihydrochloridu (7 mg, 0,01 mmol), HATU (6,2 mg, 0,02 mmol), (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enové kyseliny (2,1 mg, 0,02 mmol), DIEA (6,9 μ l,

0,04 mmol) v DCM (131 μ l) byl míchán při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Zbytek byl přefiltrován a filtrát byl zaveden přímo na HPLC Gilson C18 prep pro vyluhování pomocí 5–95% směsi acetonitrilu/vody s přidavkem 0,1 % TFA. Frakce obsahující požadovaný produkt byly zkoncentrovány za vzniku (R,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on bis-trifluoracetátu. ES+APCI MS m/z 574,2 [M+H]⁺.

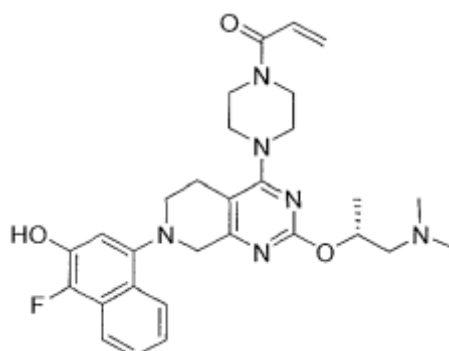
Příklad 123



1-(4-(2-(2-hydroxy-3-morfolinpropoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Syntetizovaný podle metody uvedené v příkladu 8 s použitím 3-morfolinpropan-1,2-diolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 575,2 [M+H]⁺.

Příklad 124

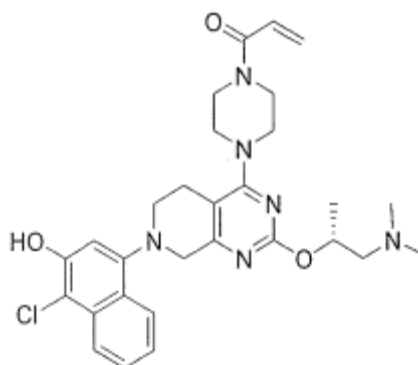


(R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(4-fluor-3-hydroxynaftalen-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: Benzyl (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (221 mg, 0,345 mmol) byl umístěn do ACN (2 ml) a tato směs byla ochlazená na 0 °C. Byl přidán přípravek SelectFluor (183 mg, 0,517 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM. Organické vrstvy se spojily a zkoncentrovaly. Vzniklý zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (5–95% ACN : voda s 0,1 % TFA) za vzniku benzyl(R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(4-fluor-3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu trifluoroacetátu (48 mg, 0,0729 mmol, výtěžek 21,1 %).

Krok B: (R)-1-(4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(4-fluor-3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle příkladu 33, kroky D-F s nahrazením (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(4-fluor-3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát trifluoroacetát za benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. ES+APCI MS m/z 535,2 [M+H]⁺.

Příklad 125



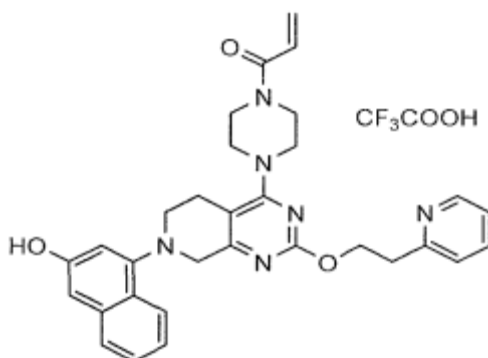
(R)-1-(4-(7-(4-chlor-3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

Krok A: Benzyl (R)-4-(2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (83 mg, 0,130 mmol) a NCS (21,6 mg, 0,162 mmol) byly umístěny do ACN (2 ml) a míchány při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Byla přidána

voda a směs byla extrahována DCM (3 x 15 ml). Organické vrstvy se spojily a zkoncentrovaly. Vzniklý zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (5–95% ACN : voda s 0,1 % TFA) za vzniku benzyl(R)-4-(7-(4-chlor-3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu trifluoracetátu (17 mg, 0,0252 mmol, výtěžek 19,4 %).

Krok B: (R)-1-(4-(7-(4-chlor-3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle příkladu 33, kroky D-F s nahrazením (R)-4-(7-(4-chlor-3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát trifluoracetátu za benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát a použitím THF jako rozpouštědla v kroku D. ES+APCI MS m/z 551,2 [M+H]⁺.

Příklad 126



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoroacetát

Krok A: benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát:

K suspenzi benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 0,35 mmol) v dioxanu v mikrovlnné troubě byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,45 g, 3,5 mmol), Cs₂CO₃ (0,34 g, 1,0 mmol) a 2-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol (0,43 g, 3,5 mmol) a reakce byla zahřívána na 15 °C po dobu 1 hod v mikrovlnné troubě. Reakce byla

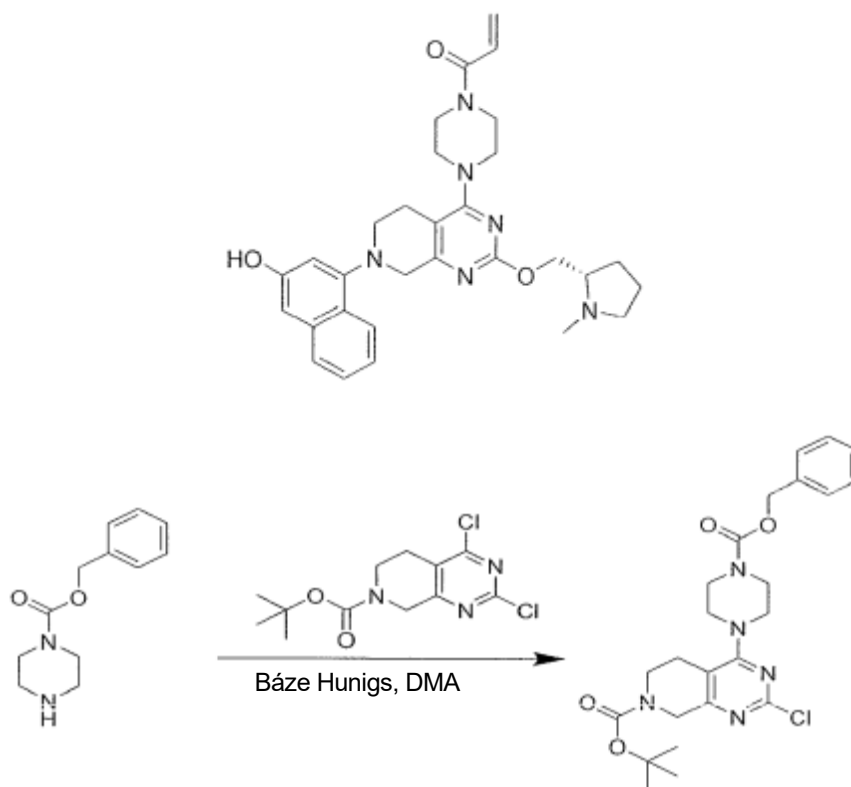
zředěna EtOAc a promyta vodou, solným roztokem, vysušena nad mgSO_4 a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl podroben chromatografii s použitím gradientu 0 až 100 % EtOAc/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,16 g, 0,24 mmol, výtěžek 70 %).

Krok B: 4-(4-(piperazin-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-ol: K tuhému benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,12 g, 0,18 mmol) byl přidán MeOH (20 ml). Tento roztok byl 5 minut odplyněn dusíkem a poté byl přidán Pd/C (0,058 g, 0,54 mmol). Reakční nádoba byla vakuově odsáta a naplněna H_2 . Tento postup byl proveden třikrát a po třetím naplnění byla suspenze ponechána po dobu 1 hodiny v atmosféře vodíku. Reakce byla opět odplynována dusíkem po dobu 5 minut. Suspenze byla následně přefiltrována přes Celite[®] a Celite[®] byl promyt MeOH (100 ml). Spojené organické extrakty byly zkoncentrovány a upravovány 10 ml TFA/DCM v poměru 1 : 1 po dobu 2 hodin. Reakce byla opět zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-(4-(piperazin-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-olu (0,096 g, 0,20 mmol, výtěžek 110 %).

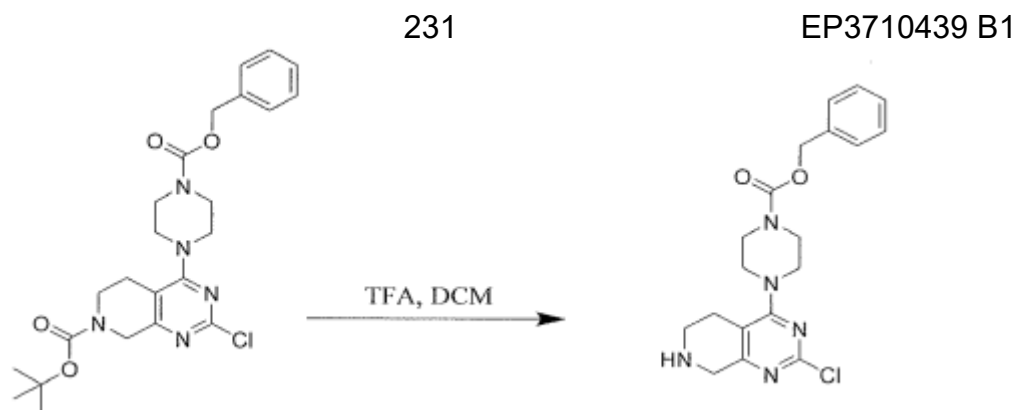
Krok C: 1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku 4-(4-(piperazin-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-yl)naftalen-2-olu (0,096 g, 0,20 mmol) v DCM byla přidána Hunigova zásada (0,17 ml, 0,99 mmol) a akryloylchlorid (0,018 g, 0,20 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 30 minut při pokojové teplotě. Produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu a surový materiál byl přečištěn reverzním preparativním HPLC za vzniku 1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(2-(pyridin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on trifluoracetátu (0,0057 g, 0,011 mmol, výtěžek 5,3 %). **ES+APCI MS** m/z 537,2 [M+H]⁺.

Příklad 127

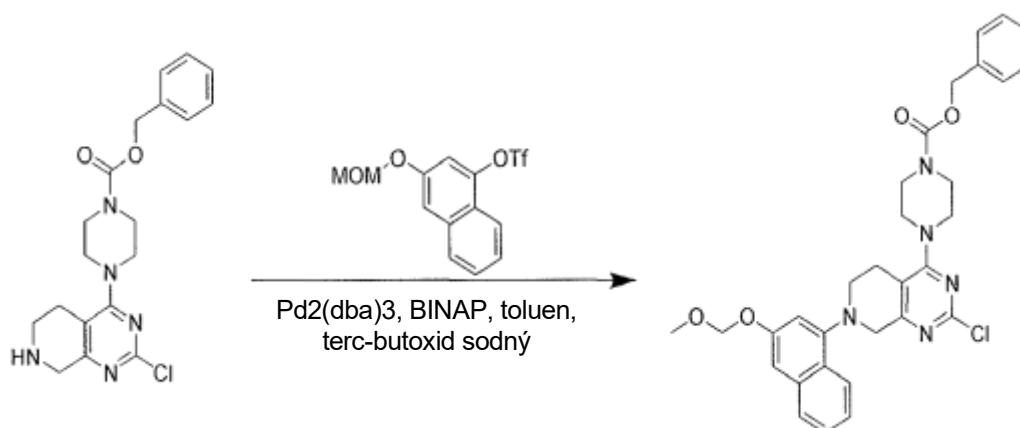
(S)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin



Krok A: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: K roztoku terc-butyl-2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (8 g, 26,30 mmol) v DMA (263,0 ml, 26,30 mmol) byl přidán benzyloxy-piperazin-1-karbonylát (5,793 g, 26,30 mmol) a N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,721 ml, 26,30 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. TLC (20% EtOAc/DCM), UV vizualizace, ukázala dokončení reakce. Reakce byla následně přelita do vody a extrahována do DCM. Organické látky byly následně promyty vodou (2x), solným roztokem, vysušeny nad mgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl zaveden na kolonu RegiSep 220 g a podroben chromatografii na CombiFlash (0–10%, EtOAc : DCM). Všechny frakce obsahující požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (9,768 g, 20,02 mmol, výtěžek 76,11 %) jako bílé pěny. ES+APCI MS m/z 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

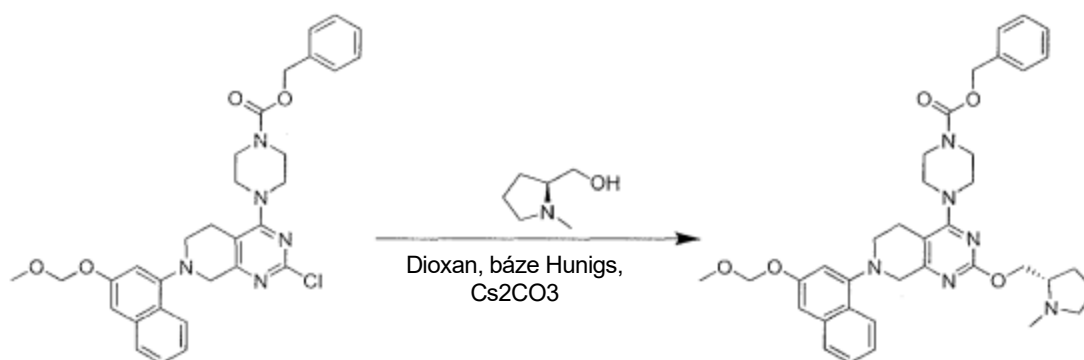


Krok B: benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (9,768 g, 20,02 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (200,2 ml, 20,02 mmol) a upraven kyselinou 2,2,2-trifluoroctovou (15,33 ml, 200,2 mmol). Tato reakční směs se míchá při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Po dokončení reakce byl produkt reakce následně zkoncentrován ve vakuu a předán do EtOAc a organické látky byly promyty 1M NaOH (2x), solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (7,406 g, 19,09 mmol, výtěžek 95,39 %) byl použit v další reakci v surovém stavu. ES+APCI MS m/z 388,2 [M+H]⁺.



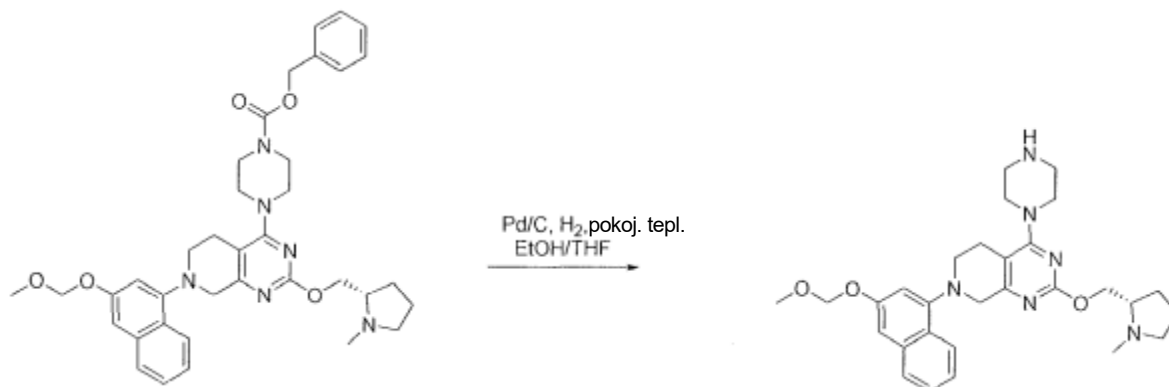
Krok C: benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu, BINAP (0,275 g, 0,442 mmol) a Pd₂(dba)₃ (0,203 g, 0,221 mmol) byl pod argonem přidán toluen (221 ml, 11,1 mmol) a reakce byla probublávána Ar po dobu 10 minut s následným zahříváním na 100 °C po dobu 10 minut. Reakce byla následně ochlazena na

pokojevou teplotu a do tmavého roztoku byl přidán benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (4,29 g, 11,1 mmol) a terc-butoxid sodný (2,13 g, 22,1 mmol) ve formě tuhé látky. Nakonec byl přidán 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethansulfonát (7,44 g, 22,1 mmol) (ve formě oleje) a při reakci docházelo k zahřívání na 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla ochlazená na pokojovou teplotu a bylo provedeno zkoncentrování ve vakuu. Koncentrát byl rozpuštěn pomocí EtOAc a promyt vodou a solným roztokem. Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl poté vložen do přístroje CombiFlash a podroben chromatografii za použití 0 %-->50 % hexanu : EtOAc jako vymývacího rozpouštědla. Frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (2,6 g, 4,53 mmol, výtěžek 40,9 %). ES+APCI MS m/z 574,2 [M+H]⁺.

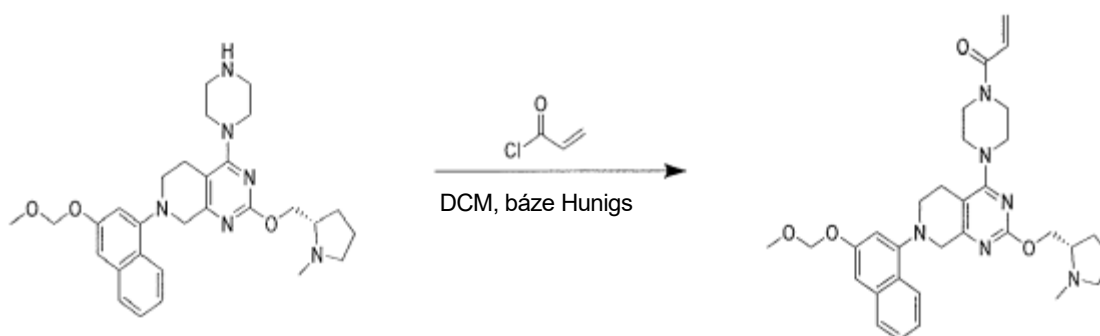


Krok D: benzyl (S)-4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (300 mg, 0,523 mmol) byl rozpuštěn ve zkumavce vystavené mikrovlnnému záření v dioxanu (6 532 μ l, 0,523 mmol) a upraven uhlíčanem cesným (511 mg, 1,57 mmol), Hunigovou zásadou (913 μ l, 5,23 mmol) a N-methyl-L-prolinolem (421 mg, 3,66 mmol). Poté byla zkumavka uzavřena a vystavena mikrovlnnému ohřevu při 170 °C po dobu 3 hodin. Reakce byla filtrována přes papír GF/F. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl zaveden do zlaté kolony RegiSep 12 g a podroben chromatografii na CombiFlash (0–15 %, DCM : MeOH). Všechny frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(S)-

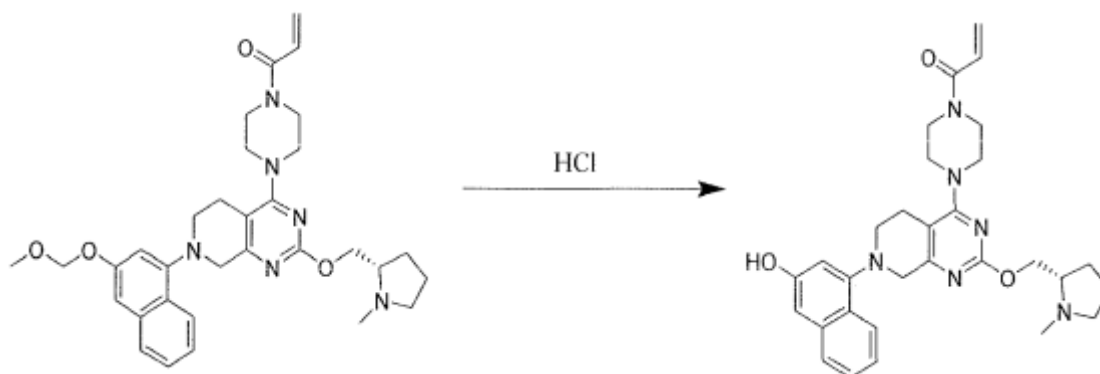
4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (220 mg, 0,337 mmol, výtěžek 64,5 %). ES+APCI MS m/z 653,3 [M+H]⁺.



Krok E: (S)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin: Roztok benzyl(S)-4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (220 mg, 0,337 mmol) v EtOH (3 370 μ l, 0,337 mmol) a THF (3370 μ l, 0,337 mmol) byl po dobu 5 minut čištěn N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium na uhlíku (179 mg, 0,0843 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a proplachován N₂ po dobu dalších 5 minut. Poté se roztok míchal pod H₂ zavedeným prostřednictvím vakuem a následným tlakem pomocí balónku. Směs se pak míchala přes noc při teplotě prostředí. Dokončení reakce bylo prokázáno prostřednictvím LC/MS. Směs byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu a jako surovina byl získán (S)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin (91 mg, 0,175 mmol, výtěžek 52,1 %). ES+APCI MS m/z 519,3 [M+H]⁺.



Krok F: (S)-1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K suspenzi (S)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidinu (92 mg, 0,18 mmol) v dichlormethanu (1 774 μ l, 0,18 mmol) při teplotě prostředí byl přidán akryloylchlorid (1 774 μ l, 0,18 mmol) a následně Hunigova zásada (62 μ l, 0,35 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Směs byla poté zkoncentrována a umístěna do zlaté kolony RegiSep 4 g a podrobena chromatografii na CombiFlash (0–15 %, DCM : MeOH). Všechny frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (S)-1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (74 mg, 0,13 mmol, výtěžek 73 %). ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

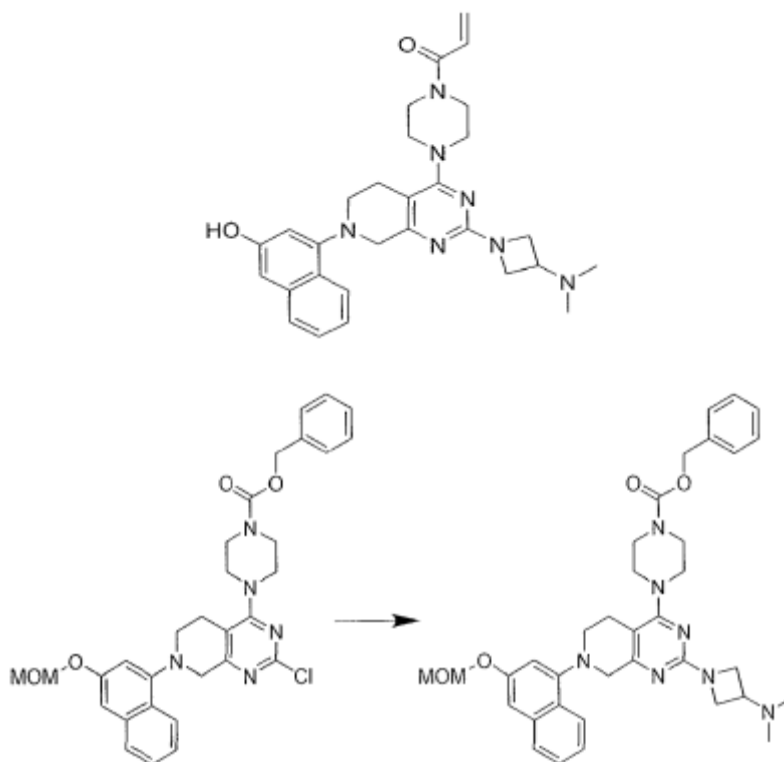


Krok G: (S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: (S)-1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (74 mg, 0,13 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (4 307 μ l, 0,13 mmol) a upraven chlorovodíkem (1077 μ l, 6,5 mmol) (vodný roztok). Reakce probíhala za míchání při 55 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a znovu suspendována v 1,5 ml MeOH. Suspenze byla zavedena do přístroje Gilson (prep HPLC), který byl vyluhován pomocí 5-->95% směsi ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Všechny frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a přes noc lyofilizovány za vzniku (S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (26 mg, 0,049 mmol, výtěžek 38 %). ES+APCI MS m/z 529,3 [M+H]⁺.

Příklad 128

1-(4-(2-(3-(dimethylamino)azetidín-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

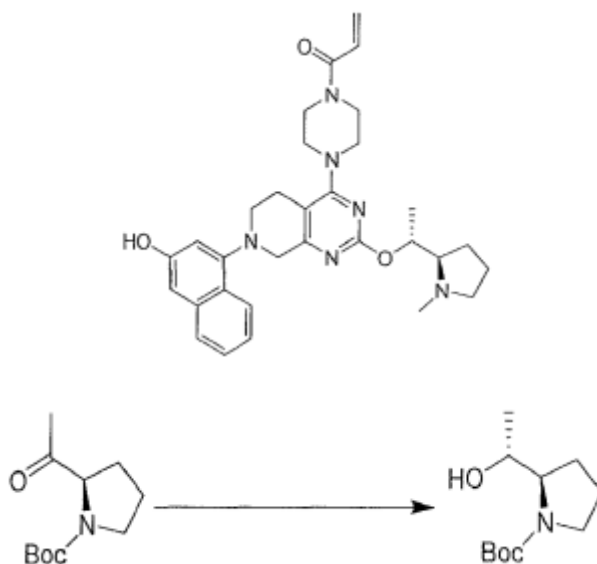


Krok A: benzyl 4-(2-(3-(dimethylamino)azetidín-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 0,35 mmol) v dioxanech byl přidán N,N-dimethylazetidín-3-amin hydrochlorid (0,24 g, 1,7 mmol) a N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,45 g, 3,5 mmol) a reakce probíhala při zahřívání na 80 °C po dobu 72 hodin. Reakce byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl podroben chromatografii s použitím 0-->20% směsi MeOH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku benzyl 4-(2-(3-(dimethylamino)azetidín-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,25 g, 105 %). ES+APCI MS m/z 638,3 [M+H]⁺.

1-(4-(2-(3-(dimethylamino)azetidín-1-yl)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl vyroben podle příkladu 127 nahrazením benzyl 4-(2-(3-(dimethylamino)azetidín-1-yl)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl (S)-4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát v kroku E. ES+APCI MS m/z 514,2 $[M+H]^+$.

Příklad 129

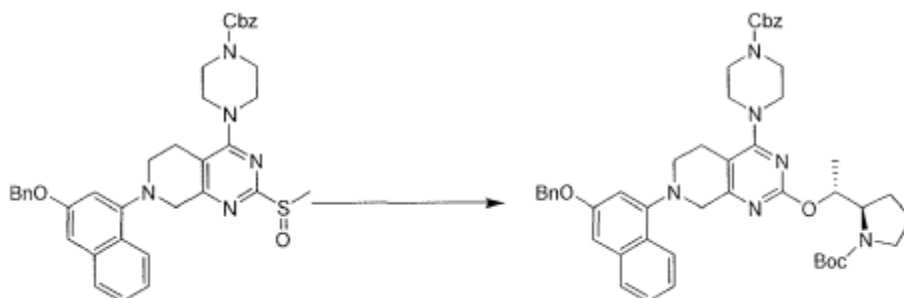
1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



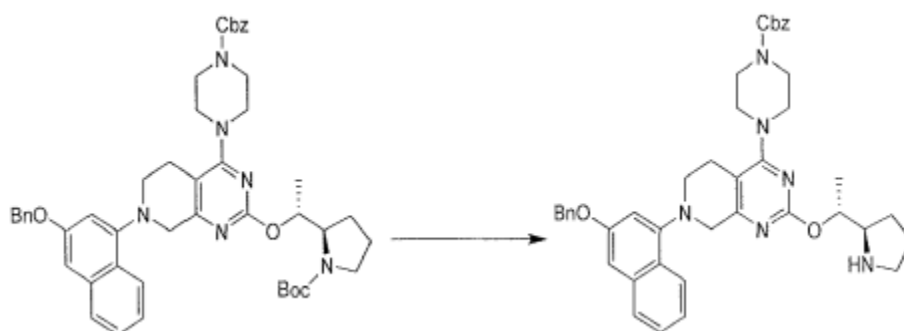
Krok A: terc-butyl (2R)-2-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylát:

Směs $BH_3 \cdot Me_2S$ (10 M, 549 ml) a (3aS)-1-methyl-3,3-difenyl-3a,4,5,6-tetrahydropyrrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborolu (1,00 M, 844 ml,) v THF (10 ml) byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byl přidán roztok *terc*-butyl(2R)-2-acetylpyrrolidin-1-karboxylátu (0,90 g, 4,22 mmol) v THF (10 ml) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazena přidávkem methanolu (2,00 ml) a produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/etheracetát = 50/1–5/1) za vzniku *terc*-butyl (2R)-2-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (0,60 g, 2,79 mmol, výtěžek 66,0 %) jako bezbarvého oleje. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ = 5,18 (br s, 1H), 3,73 (dt, J = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 3,70–3,43 (m, 2H), 3,28 (td, J = 6,64, 10,8 Hz, 1H), 1,96 (qd, J = 7,2,

12,8 Hz, 1H), 1,89–1,68 (m, 2H), 1,62 (br s, $J = 6,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

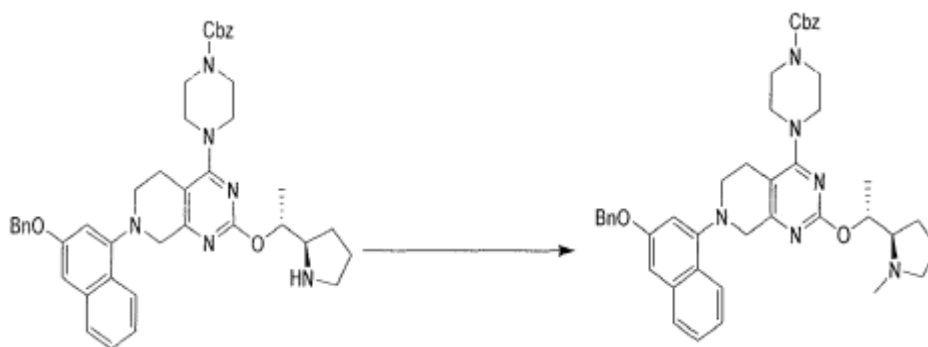


Krok B: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,70 g, 1,08 mmol) a *tert*-butyl (2R)-2-[(1R)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (349 mg, 1,62 mmol) v THF (10 ml) byl přidán t-BuONa (312 mg, 3,24 mmol) a směs se míchala při 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (10 ml) a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 × 10 ml). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/etheracetát = 3/1) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,35 g, 412 μmol, výtěžek 38,1 %) jako žluté tuhé látky. ES+APCI MS m/z 799,4 [M+H]⁺.

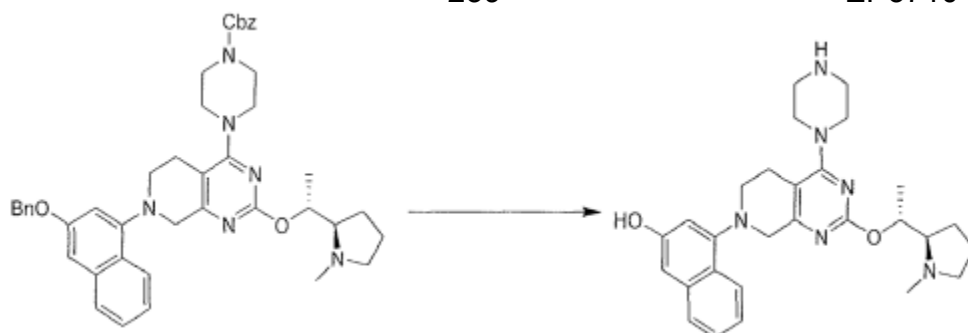


Krok C: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-

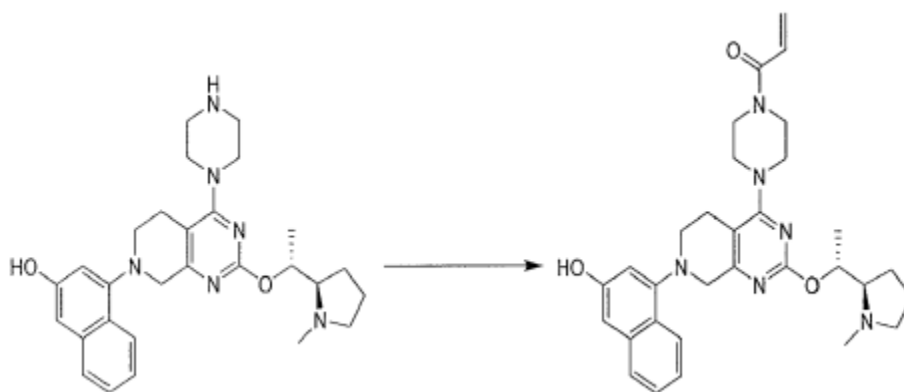
yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, 375 μ mol) a TFA (642 mg, 5,63 mmol, 417 μ l) v dichlormethanu (0,42 ml) se míchala při 10 °C po dobu 1 hodiny. Tato směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (305 mg) LCMS [M+1]: ES+APCI MS m/z 699,2 [M+H]⁺.



Krok D: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, surový stav), formaldehydu (210 mg, 1,85 mmol, 192 ml, 37 % vody) a AcOH (22,16 mg, 369 μ mol, 21,1 ml) v methanolu (3,00 ml) se míchala při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Ke směsi byl přidán NaBH₃CN (58,0 mg, 923 μ mol) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 48 hodin. Směs byla ochlazena přidávkem H₂O (5 ml) při 0 °C a vodná vrstva byla extrahována ether acetátem (3 × 10 ml). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (15,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou metodou s reverzní fází [voda (0,10% kyselina mravenčí)/acetonitril] za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,10 g, 126 μ mol) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 713,4 [M+H]⁺.



Krok E: 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: Do methanolu (3 ml) byl po dobu 30 minut probubláván při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ čpavek. Dále byly přidány benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (0,09 g, 126 μmol) a suchý 10% Pd/C (0,10 g) a směs se míchala při $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 hodiny pod H_2 (15 psi). Reakce byla přefiltrována a filtrát byl zahuštěn ve vakuu za vzniku 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (0,04 g, surový stav) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 489,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

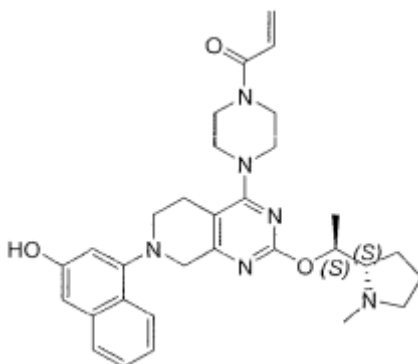


Krok F: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (0,04 g) a Et_3N (124 mg, 1,23 mmol, 171 μl) v DCM (2,00 ml) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (7,23 mg, 57,3 μmol) a reakce probíhala za míchání při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 0,5 hodiny. Směs byla ochlazena přidávkem methanolu (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*

10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B %: 10–37 % po dobu 10 minut) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (9,13 mg, 15,5 μ mol) jako žluté tuhé látky. ES+APCI MS *m/z* 543,4 [M+H]⁺.

Příklad 130

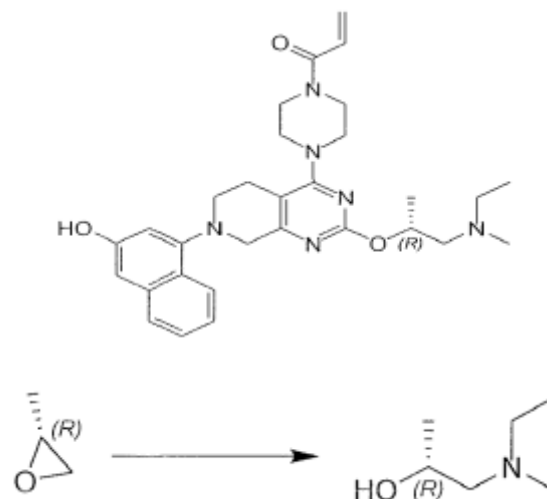
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((*S*)-1-((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



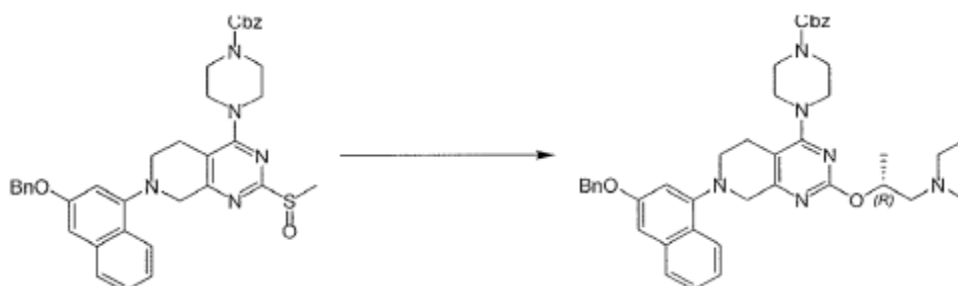
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((*S*)-1-((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 129s** nahrazením (3*aR*)-1-methyl-3,3-difenyl-3*a*,4,5,6-tetrahydro pyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborolu za (3*aS*)-1-methyl-3,3-difenyl-3*a*,4,5,6-tetrahydropyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol v kroku a a současně také s nahrazením *tert*-butyl(2*S*)-2-acetylpyrrolidin-1-karboxylátu za *tert*-butyl(2*R*)-2-acetylpyrrolidin-1-karboxylát v kroku A. ES+APCI MS *m/z* 543,4 [M+H]⁺.

Příklad 131

1-[4-[2-[(1*R*)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

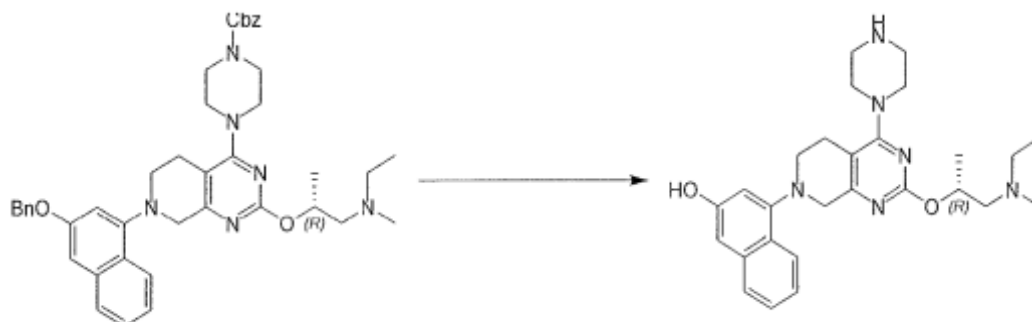


Krok A: (2R)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-ol: (2R)-2-methyloxiran (540 mg, 9,31 mmol, 651 μ l) byl přidán k N-methylethanaminu (500 mg, 8,46 mmol, 725 ml) v MeOH (10 ml). Výsledný roztok se míchal při 80 °C po dobu 3 hodin v uzavřené zkumavce. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku (2R)-[ethyl(methyl)amino]propan-2-olu (260 mg, surový stav) jako světle žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

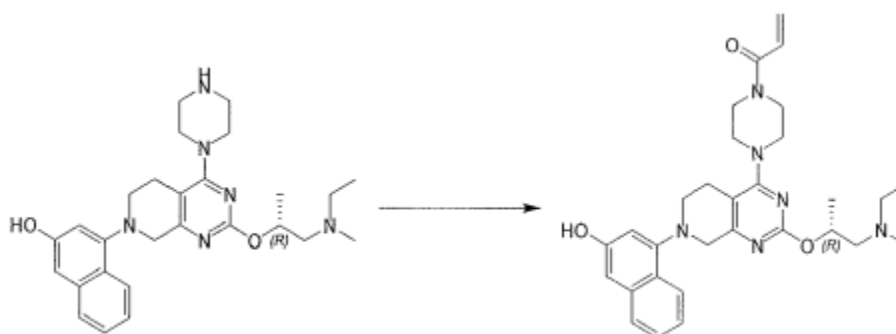


Krok B: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku (2R)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-olu (217 mg, 1,85 mmol) v toluenu (20 ml) byl přidán benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 617 μ mol), Pd₂(dba)₃ (56,6 mg, 61,8 μ mol), BINAP (76,9 mg, 124 μ mol) a NaOtBu (178 mg, 1,85 mmol,) a směs se 15 minut odplynovala pomocí N₂ a poté se 16 hodin pod N₂ zahřívala na 90 °C. Po dokončení reakce byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-

pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (110 mg, 153 μmol , výtěžek 24,8 %, čistota 97,5 %). ES+APCI MS m/z 701,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Krok C: 4-[2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)aminol-1-methyl-ethoxyl-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: K roztoku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 143 μmol) v MeOH (3,00 ml) byla přidána směs HCl/MeOH (4 M, 143 μl), následovaná Pd(OH)₂/C (50 mg) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení reakce byla reakční směs přefiltrována a filtrát zkoncentrován za vzniku 4-[2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (76,0 mg, 125 μmol , výtěžek 87,5 %, čistota 90,3 %, 2 HCl), který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 477,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

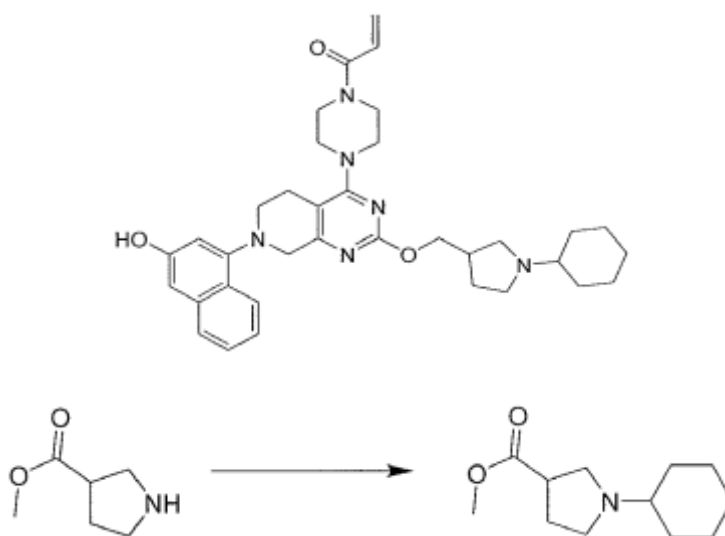


Krok D: 1-[4-[2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (70 mg, 127 μmol , 2 HCl) a DIEA (98,8 mg, 764 μmol , 133 μl) v DCM (1,50 ml) byl při -50 °C po kapkách přidán

prop-2-enoylprop-2-enoát (12,9 mg, 102 μ mol). Směs se míchala při teplotě -40 až -20 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla směs ochlazena přidavkem MeOH (17,0 mg) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (1 ml) a extrahován DCM (3 \times 6 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 48–78 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[2-[(1*R*)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6, 8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (9,23 mg, 17,2 μ mol, výtěžek 13,5 %, čistota 98,7 %) jako žluté tuhé látky. ES+APCI MS *m/z* 531,3 [M+H]⁺.

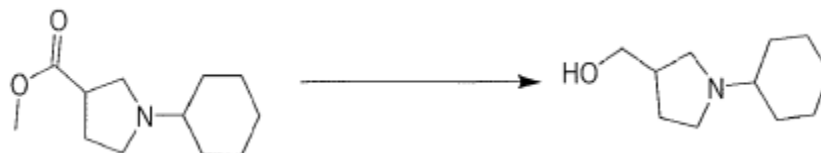
Příklad 132

1-[4-[2-[(1-cyklohexylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: 1-cyklohexylpyrrolidin-3-karboxylát: K roztoku methylpyrrolidin-3-karboxylátu (1,00 g, 6,04 mmol, HCl) a DIEA (780 mg, 6,04 mmol, 1,05 ml) byl při 0 °C přidán cyklohexanon (652 mg, 6,64 mmol, 686 μ l) a HOAc (725 mg, 12,1 mmol, 691 μ l). Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. K reakční směsi byl po částech přidán NaBH(OAc)₃ (3,84 g, 18,12 mmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 0 až 15 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs ochlazena přidavkem vody (5 ml) a organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu. Vodná vrstva byla extrahována DCM (10 ml \times 2) a hodnota pH byla upravena pomocí nasyceného

NaHCO₃ (10 ml) a Na₂CO₃ (2 ml) na hodnotu pH > 8. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl rozetřen s MTBE/petroletherem (1 : 3, 20 ml) a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku methyl 1-cyklohexylpyrrolidin-3-karboxylátu (1,00 g, 4,73 mmol, výtěžek 78,4 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 212,2 [M+H]⁺.

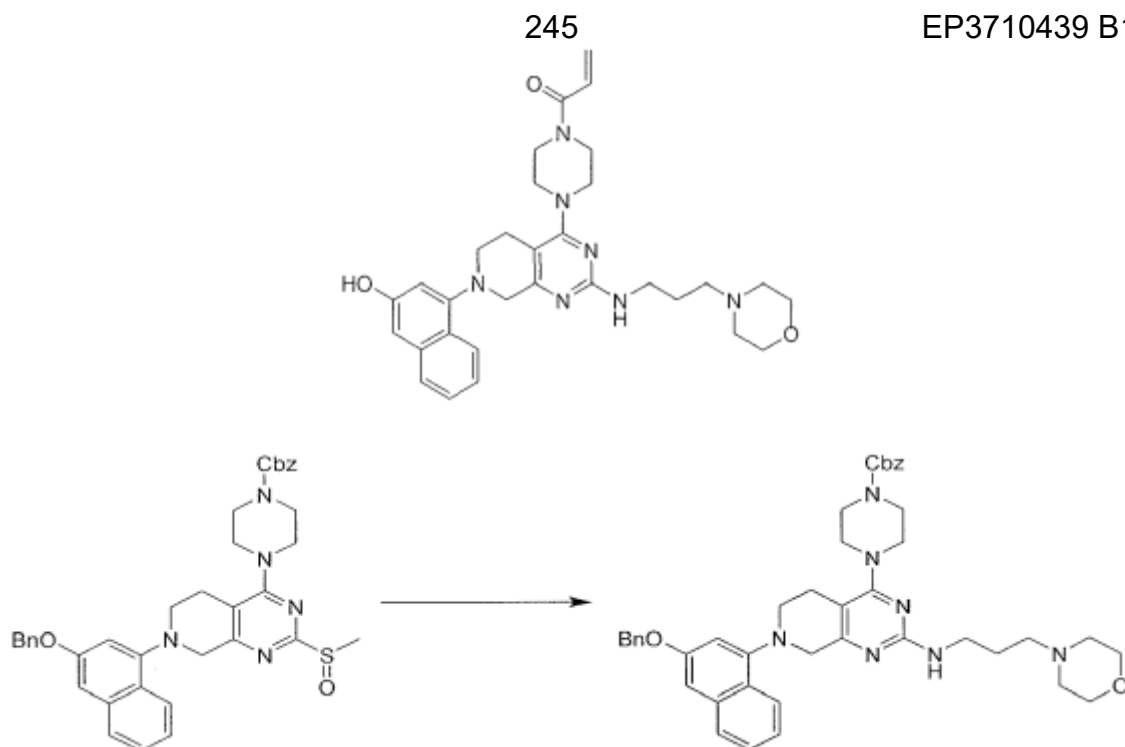


Krok B: (1-cyklohexylpyrrolidin-3-yl)methanol: K roztoku methyl 1-cyklohexylpyrrolidin-3-karboxylátu (1,00 g, 4,73 mmol) v THF (20 ml) byl při -10 °C přidán LiAlH₄ (413 mg, 10,9 mmol). Tato reakční směs byla míchána při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena přidáním nasyceného Na₂SO₄ (2 ml) a tato směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt THF (3 × 50 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku: (1-cyklohexylpyrrolidin-3-yl)methanolu (800 mg, 4,36 mmol, výtěžek 92,3 %) jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 3,71 (dd, *J* = 4,1, 10,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, *J* = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 2,90 (dt, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 2,74 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 2,53 (dd, *J* = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 2,36–2,24 (m, 2H), 2,04–1,93 (m, 2H), 1,90 (br s, 2H), 1,78–1,64 (m, 3H), 1,61–1,52 (m, 1H), 1,33–1,12 (m, 5H)

1-[4-[2-[(1-cyklohexylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou (1-cyklohexylpyrrolidin-3-yl)methanolu za (2*R*)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-ol v kroku B. ES+APCI MS m/z 597,4 [M+H]⁺.

Příklad 133

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropylamino)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

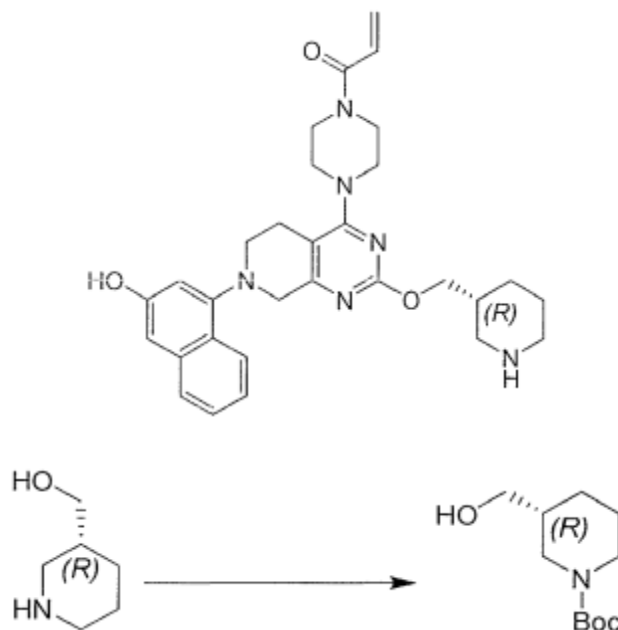


Krok A: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropylamino)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Roztok benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 617 μmol) a 3-morfolinpropan-1-aminu (534 mg, 3,70 mmol, 540 μl) v DMSO (4,00 ml) byl zahříván na 100 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs zředěna vodou (4 ml) a extrahována EtOAc (3 \times 20 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad Al_2O_3 vyluhováním ethylacetátem/petroletherem (20 \rightarrow 100 %) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropylamino)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (245 mg, 320 μmol , výtěžek 51,8 %, čistota 95,0 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 728,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

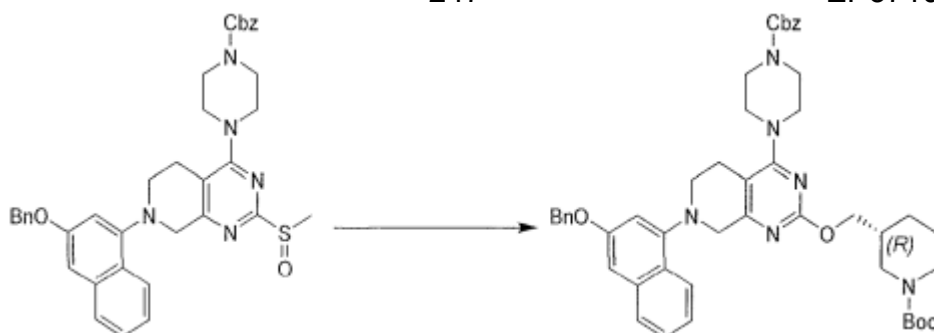
1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropylamino)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinpropylamino)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu za benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát v kroku C. ES+APCI MS m/z 558,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 134

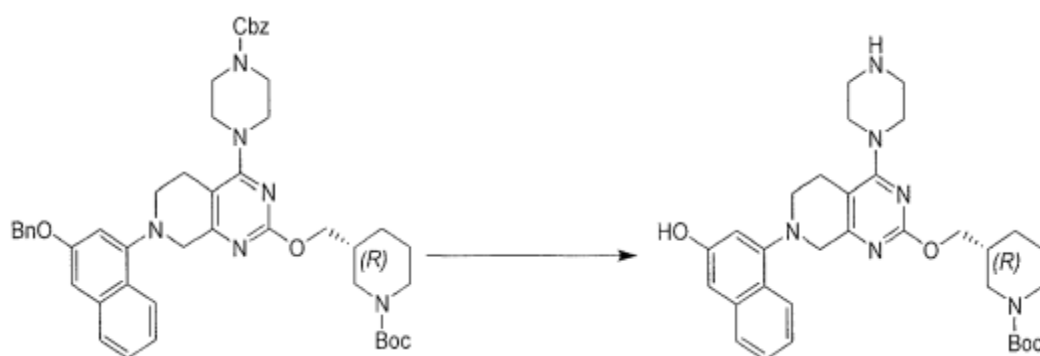
(*R*)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(piperidin-3-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-karboxylát: K roztoku [(3*R*)-3-piperidyl]methanolu (1,0 g, 8,68 mmol) v THF (25,0 ml) byl přidán TEA (1,76 g, 17,4 mmol, 2,42 ml) s následným přidavkem roztoku Boc₂O (1,89 g, 8,68 mmol, 1,99 ml) v THF (5 ml) při 15 °C. Směs se míchala při 15 °C po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (50 ml) a H₂O (30 ml). Roztok byl okyselen HCl (6 M) na hodnotu pH ~ 6 a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty solným roztokem (3 × 50 ml) a spojené organické látky byly zkoncentrovány do sucha za vzniku *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperidin-1-karboxylátu (1,68 g, 7,80 mmol, výtěžek 89,9 %, čistota 100 %) ve formě bezbarvých krystalů. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,73 (br s, 2H), 3,51 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,05 (br s, 2H), 1,83–1,71 (m, 2H), 1,62 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44–1,37 (m, 1H), 1,35–1,22 (m, 1H).

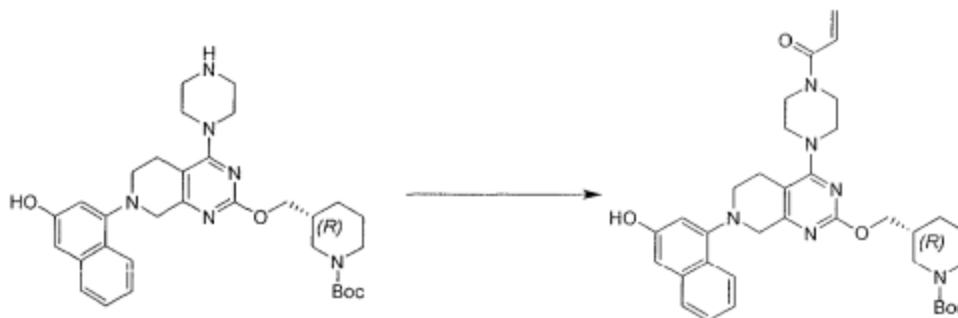


Krok B: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxykarbonyl-3-piperidyl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl (*3R*)-3-(hydroxymethyl) piperidin-1-karboxylátu (332 mg, 1,54 mmol) v THF (5 ml) byl přidán t-BuONa (223 mg, 2,32 mmol). Dále byl přidán roztok benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methyl sulfinylnyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 772 μ mol) v THF (5 ml) a směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s vyluhováním petroletherem/ethylacetátem (10/1 až 3/1) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxykarbonyl-3-piperidyl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (510 mg, 628 μ mol, výtěžek 81,4 %, čistota 98,4 %) jako bílé tuhé látky. ES+APCI MS m/z 799,4 [M+H]⁺.

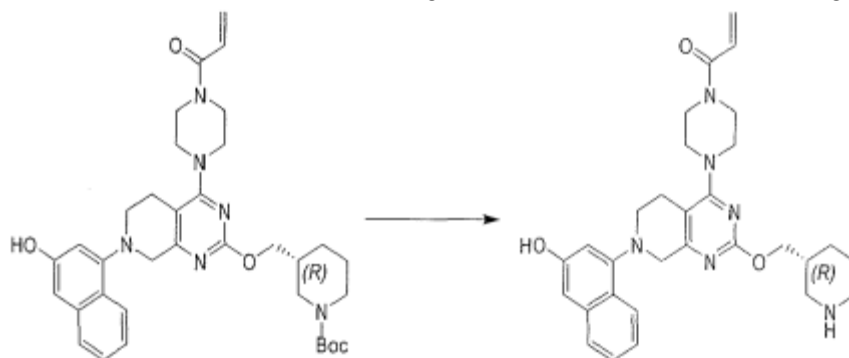


Krok C: *tert*-butyl (*3R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylát: Roztok benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxykarbonyl-3-piperidyl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 313 μ mol) in MeOH (5 ml) byl přečištěn NH₃ (10 %, hm.) a poté byl přidán 10% Pd/C (50 mg). Suspenze byla odplyněna ve vakuu a směs byla míchána pod H₂

(15 psi) při 15 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha za vzniku *tert*-butyl (3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylátu (126 mg, 211 μmol, výtěžek 67,4 %, čistota 96,2 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS *m/z* 575,5 [M+H]⁺.



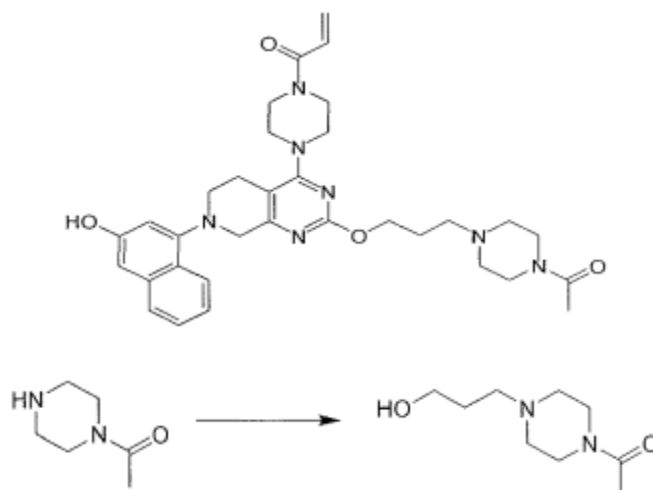
Krok D: *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoyl piperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl (3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl) -4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylátu (126 mg, 219 μmol) a TEA (33,3 mg, 329 μmol, 45,8 ml) v DCM (5,0 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (24,9 mg, 197 μmol) a reakce se prováděla za míchání po dobu 30 minut při -40 °C. Reakční směs byla ochlazena přidávkem MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl rozpuštěn v EtOAc (50 ml) a H₂O (20 ml). Výsledný roztok byl okyselen HCl (1 M) na hodnotu pH ~ 6 a vrstvy byly odděleny. Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoyl piperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylátu (120 mg, 172 μmol, výtěžek 78,5 %, čistota 90,2 %) jako žlutého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo pro další krok. ES+APCI MS *m/z* 629,6 [M+H]⁺.



Krok E: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-3-piperidyl] methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku *tert*-butyl(*3R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl) -4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]piperidin-1-karboxylátu (120 mg, 191 μ mol) v DCM (3,0 ml) byl při 0 °C přidán TFA (326 mg, 2,86 mmol, 212 μ l). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla alkalizována NH₃ (30 % ve vodě, tři kapky) a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B %: 5–35 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-3-piperidyl] methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (24,5 mg, 38,9 μ mol, výtěžek 20,4 %) jako žluté tuhé látky. ES+APCI MS *m/z* 529,4 [M+H]⁺.

Příklad 135

1-[4-[2-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy] -7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

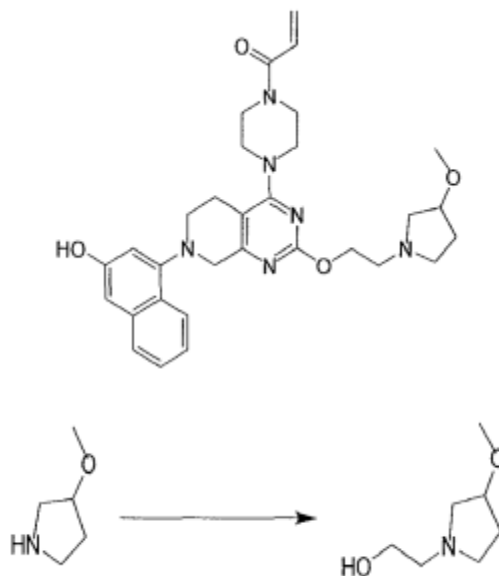


Krok A: 1-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethanon: K roztoku 1-piperazin-1-ylethanonu (2,00 g, 15,6 mmol) a K_2CO_3 (4,31 g, 31,2 mmol) v CH_3CN (50,0 ml) byl přidán 3-brompropan-1-ol (3,25 g, 23,4 mmol). Směs se míchala při 80 °C po dobu 5 hodin. Tuhá látka byla přefiltrována a filtrát byl odpařen za vzniku 1-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethanonu (2,00 g, 10,7 mmol, výtěžek 68,8 %) jako bezbarvého oleje.

1-[4-[2-[3-(4-acetylpiperazin-1-yl)propoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou 1-[4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl]ethanonu za benzyloxy 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát v kroku C. ES+APCI MS m/z 600,3 $[M+H]^+$.

Příklad 136

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



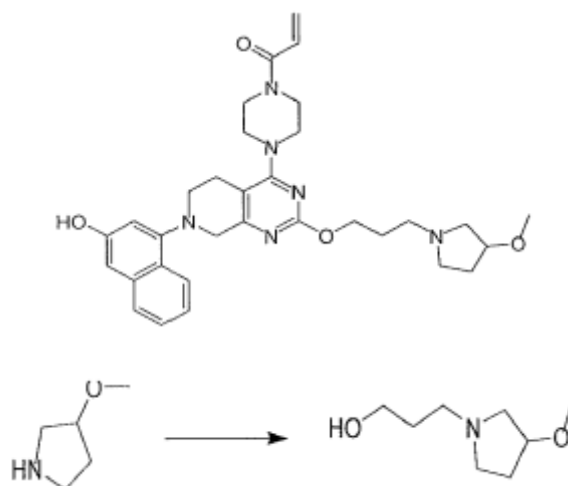
Krok A: 2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethanol: K roztoku 3-methoxypyrrolidinu (450 mg, 3,27 mmol, HCl) a 2-bromethanolu (408 mg, 3,27 mmol) v CH_3CN (10 ml) byl přidán K_2CO_3 (1,36 g, 9,81 mmol). Tato směs se míchala při 80 °C po dobu 3 hodin. Tuhá látka byla přefiltrována a filtrát byl odpařen za vzniku 2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethanolu (450 mg, 3,10 mmol, výtěžek 94,8 %) jako bezbarvého oleje.

Krok B: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 771 μmol), 2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethanolu (224 mg, 1,54 mmol) a t-BuONa (222 mg, 2,32 mmol) v toluenu (10 ml) byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Směs se ochladila na 0 °C a přidávala se HCl (2M) až do hodnoty pH ~ 7. Směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s použitím 0→10% směsi MeOH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (110 mg, 147,9 μmol , výtěžek 19,1 %) ES+APCI MS m/z 729,2 [M+H]⁺.

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát za benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát v kroku C. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 137

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[3-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

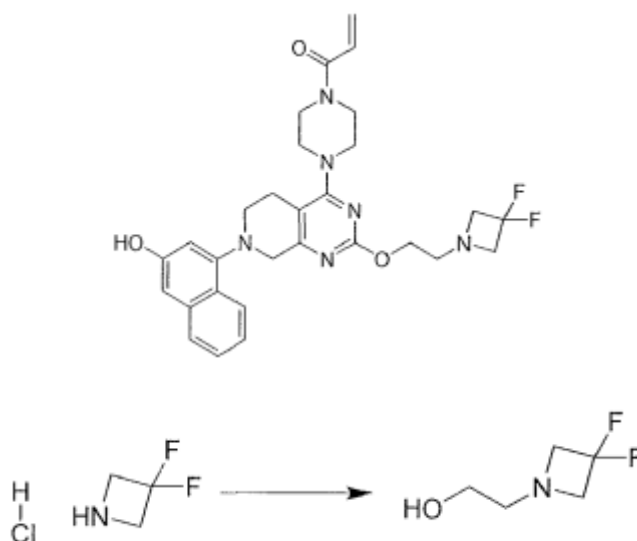


Krok A: (3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-1-ol: K roztoku 3-methoxypyrrolidinu (500 mg, 3,63 mmol, HCl) a 3-bromopropan-1-olu (505 mg, 3,63 mmol) v CH₃CN (10 ml) byl přidán K₂CO₃ (1,51 g, 10,9 mmol). Tato směs se míchala při 20 °C po dobu 5 hodin. Tuhá látka byla přefiltrována a filtrát byl odpařen za vzniku 3-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-1-olu (540 mg, 3,39 mmol, výtěžek 93,3 %).

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[3-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou (3-methoxypyrrolidin-1-yl)propan-1-olu za (2R)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-ol v kroku B. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.

Příklad 138

1-[4-[2-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



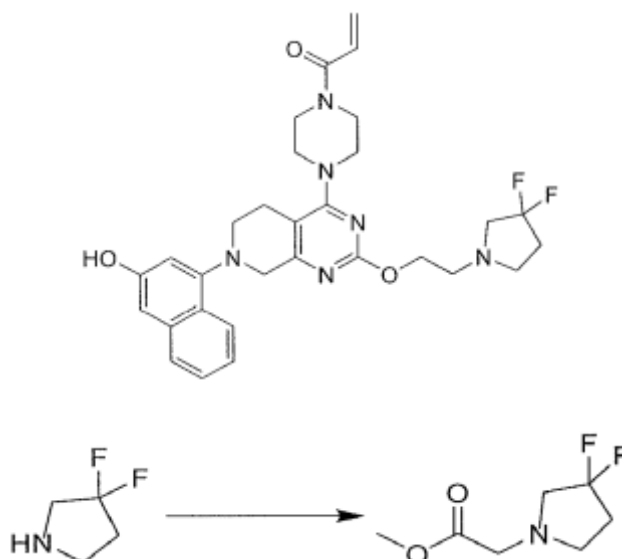
Krok A: 2-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)ethanol: K roztoku 3,3-difluoroazetidínu (500 mg, 3,86 mmol, HCl) a 2-bromethanolu (482 mg, 3,86 mmol, 274 μ l) v CH₃CN (10 ml) byl přidán K₂CO₃ (1,60 g, 11,5 mmol) a reakce probíhala za míchání při 80 °C po dobu 16 hodin. Produkt reakce byl přefiltrován a filtrát odpařen za vzniku 2-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)ethanolu (300 mg, 2,19 mmol, výtěžek 56,7 %).

1-[4-[2-[2-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven

podle **příkladu 131** s náhradou 2-(3,3-difluoroazetidín-1-yl)ethanolu za (2*R*)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-ol v kroku B. ES+APCI MS m/z 551,4 [M+H]⁺.

Příklad 139

1-[4-[2-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: Methyl 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)acetát: K suspenzi methyl-2-bromacetátu (1,17 g, 7,67 mmol, 723 μ l) v DCM (10 ml) ochlazené na 0 °C byl přidán TEA (1,76 g, 17,4 mmol, 2,42 ml) a 3,3-difluorpyrrolidin (1,00 g, 6,97 mmol, HCl) a tato reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 16 hodin. Produkt reakce byl přefiltrován a filtrát byl odpařen. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií s 0,5-->20% směsí MeOH/DCM jako vymývacím rozpouštědlem za vzniku methyl 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)acetátu (580 mg, 3,24 mmol, výtěžek 46,4 %). ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,73 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,11 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,36–2,26 (m, 2H).



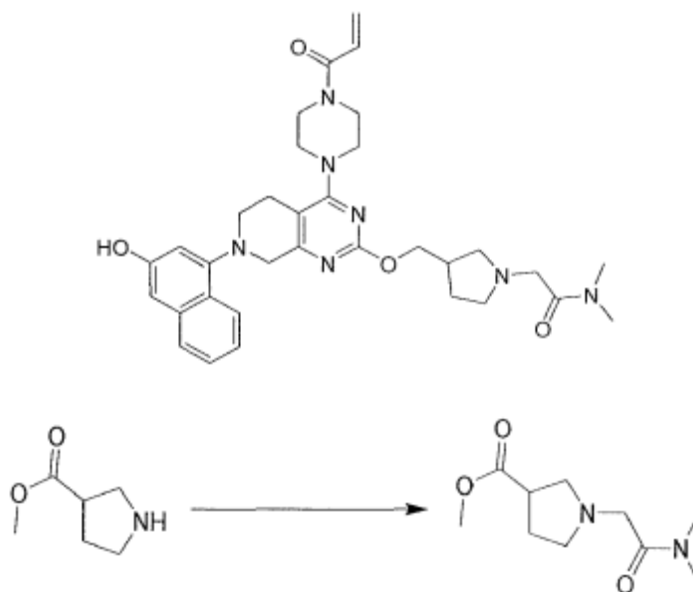
Krok B: 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethanol: K roztoku LiAlH₄ (184 mg, 4,86 mmol) v THF (5,0 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán roztok methyl 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)acetátu (580 mg, 3,24 mmol) v THF (5,0 ml). Směs se zahřála na

20 °C a míchala se po dobu 3 hodin. Směs byla ochlazena přidáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného (1,50 ml). Produkt reakce byl přefiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethanolu (330 mg, 2,18 mmol, výtěžek 67,4 %) jako bezbarvého oleje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform- d) δ = 3,64 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,82 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,49 (br. s, 1H), 2,34–2,24 (m, 2H).

1-[4-[2-[2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 131** s náhradou 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethanolu za (2R)-1-[ethyl(methyl)amino]propan-2-ol v kroku B. ES+APCI MS m/z 565,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 140

2-[3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-yl]*N,N*-dimethyl-acetamid



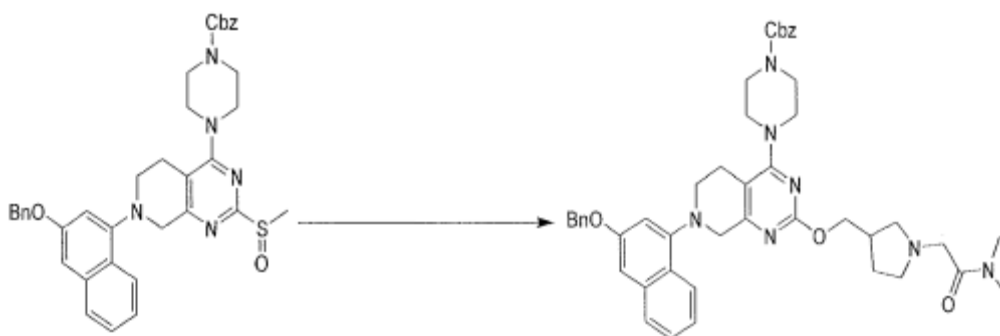
Krok A: methyl 1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]pyrrolidin-3-karboxylát: Roztok methylpyrrolidin-3-karboxylátu (1,00 g, 6,04 mmol, HCl) a NaHCO_3 (1,01 g, 12,1 mmol, 470 μl) v ACN (200,0 ml) byl míchán při 10 °C po dobu 5 minut. Dále byl přidán roztok 2-brom-*N,N*-dimethyl-acetamidu (1,00 g, 6,04 mmol) v ACN (5,00 ml) při teplotě 10 °C a reakce probíhala za míchání při teplotě 10 °C po dobu 6 hodin, poté následovalo míchání při 50 °C po dobu 2 hodin. Směs byla přefiltrována a pevné látky promyty DCM (3 \times 15 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl přečištěn

sloupcovou chromatografií s použitím 0→10% směsi MeOH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku methyl 1-[2-(dimethylamino)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylátu (480 mg, 2,02 mmol, výtěžek 33,4 %).



Krok B: 2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethyl-acetamid:

K roztoku methyl 1-[2-(dimethylamino)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-3-karboxylátu (500 mg, 2,33 mmol) v THF (10 ml) byl při $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidán LiAlH_4 (203 mg, 5,36 mmol) a tato reakční směs byla míchána při $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 10 minut. Reakční směs byla ochlazena přidávkem nasyceného Na_2SO_4 (0,4 ml) a suspenze byla přefiltrována. Filtrační koláč se promyl THF (3 × 50 ml) a filtrát se zkoncentroval ve vakuu za vzniku 2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethyl-acetamidu (400 mg, 2,15 mmol, výtěžek 92,2 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 187,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



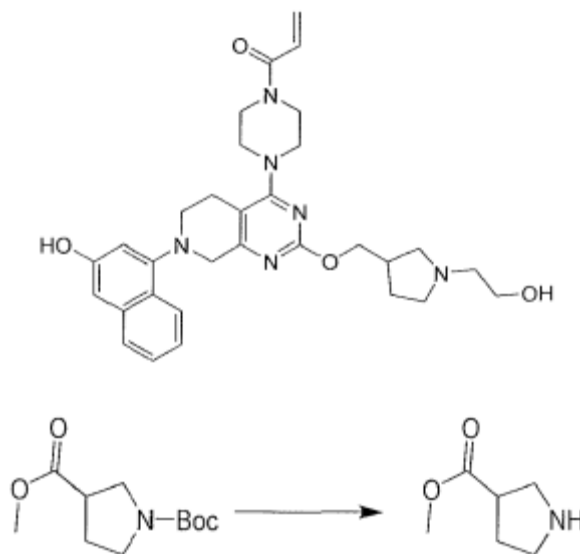
Krok C: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 772 μmol), 2-[3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-N,N-dimethyl-acetamidu (216 mg, 1,16 mmol) a $\text{NaO}i\text{Bu-t}$ (148 mg, 1,54 mmol) v toluenu (10 ml) se míchala při $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 15 minut. Reakční směs byla přečištěna přímo silikagelovou chromatografií za použití 20→100% směsi EtOAc/petroletheru za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-

pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (310 mg, 395 μmol , výtěžek 51,1 %, čistota 98 %) jako hnědé tuhé látky. ES+APCI MS m/z 770,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

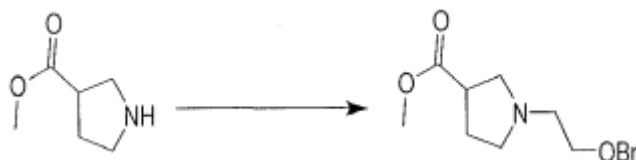
2-[3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-yl]-*N,N*-dimethyl-acetamid byl připraven podle příkladu 131 s náhradou benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[1-[2-(dimethylamino)-2-oxo-ethyl]pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát za benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-2-[ethyl(methyl)amino]-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát v kroku C. ES+APCI MS m/z 600,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 141

1-[4-[2-[[1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-SH-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: methylpyrrolidin-3-karboxylát: K roztoku 1-(terc-butyl)3-methylpyrrolidin-1,3-dikarboxylátu (10,0 g, 43,6 mmol) v DCM (50 ml) byla přidána směs HCl/dioxanu (4 M, 109 ml) při 0 °C a směs se míchala při 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku methylpyrrolidin-3-karboxylátu (7,00 g, surový stav, HCl) jako hnědého oleje. ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 3,77 (s, 3H), 3,56–3,53 (m, 2H), 3,41–3,37 (m, 3H), 2,40–2,24 (m, 2H).



Krok B: methyl 1-(2-benzyloxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylát: Roztok methylpyrrolidin-3-karboxylátu (3,0 g, 18,1 mmol, HCl), Cs₂CO₃ (17,7 g, 54,3 mmol) a KI (301 mg, 1,81 mmol) v MeCN (60 ml) byl míchán při 15 °C po dobu 5 min. Poté byl ke směsi při 15 °C přidán roztok 2-bromomethoxymethylbenzenu (4,67 g, 21,7 mmol, 3,43 ml) v ACN (15 ml) a míchán při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla následně zahřáta na 50 °C a míchána při 50 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zfiltrována, filtrační koláč byl promyt DCM (3 × 30 ml) a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 µm; mobilní fáze: [voda(0,1%TFA)-ACN]; B %: 10ACN%–40ACN%, 30min40%min) za vzniku methyl 1-(2-benzyloxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylátu (1,48 g, 5,06 mmol, výtěžek 27,9 %, čistota 90,0 %) jako hnědého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,36–7,28 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,61–3,58 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02–3,00 (m, 2H), 2,78–2,67 (m, 4H), 2,58–2,49 (m, 1H), 2,11–2,08 (m, 2H)

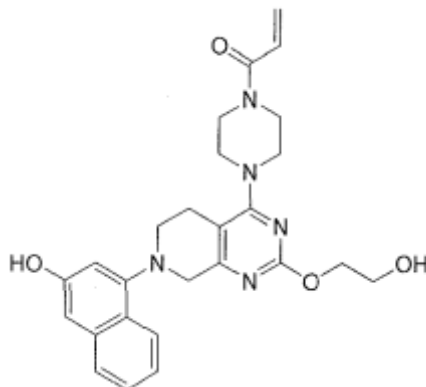


Krok C: (1-(2-(benzyloxy)ethyl)pyrrolidin-3-yl)methanol: K roztoku methyl 1-(2-benzyloxyethyl)pyrrolidin-3-karboxylátu (1,38 g, 5,24 mmol) v THF (27 ml) byl při -10 °C přidán LiAlH₄ (457 mg, 12 mmol) a míchán při -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena nasyceným Na₂SO₄ (1 ml) a přefiltrována, filtrační koláč byl promyt THF (5 × 30 ml), filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku (1-(2-(benzyloxy)ethyl)pyrrolidin-3-yl)methanolu (1,30 g, 3,31 mmol, výtěžek 63,3 %, čistota 60,0 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 236,1 [M+H]⁺.

1-[4-[2-[[1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 136** s náhradou (1-(2-(benzyloxy)ethyl)pyrrolidin-3-yl)methanolu za 2-(3-methoxypyrrrolidin-1-yl)ethanol v kroku B. ES+APCI MS m/z 559,3 [M+H]⁺.

Příklad 142

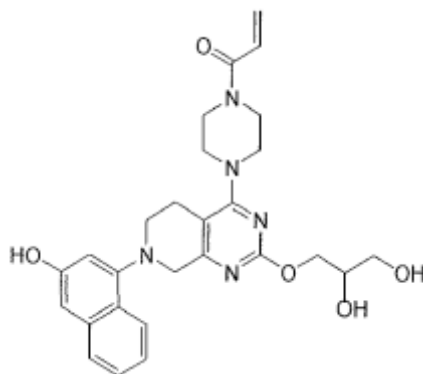
1-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



1-[4-[2-(2-hydroxyethoxy)-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 136** s náhradou 2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethanolu za 2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethanol v kroku B. ES+APCI MS m/z 476,2 [M+H]⁺.

Příklad 143

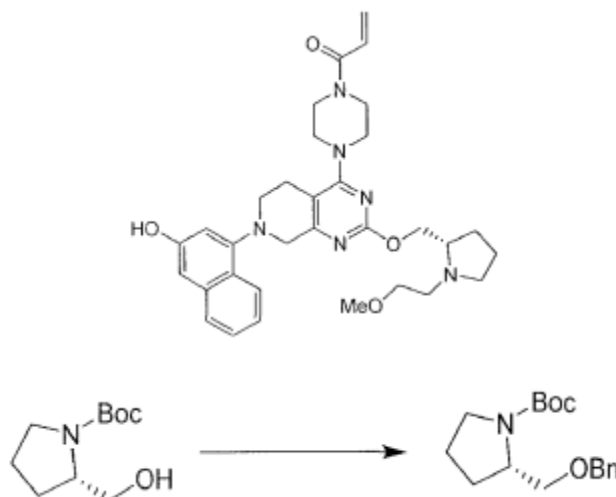
1-[4-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



1-[4-[2-(2,3-dihydroxypropoxy)-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 136** s náhradou (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methanolu za 2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethanol v kroku B. ES+APCI MS m/z 506,3 [M+H]⁺.

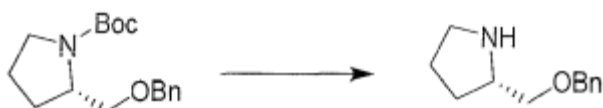
Příklad 144

(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



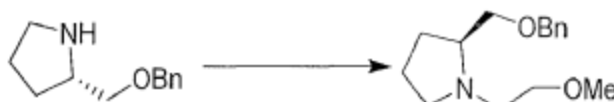
Krok A: tert-butyl (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát:

K suspenzi NaH (2,38 g, 59,6 mmol, čistota 60 %) v THF (50 ml) byl přidán roztok *tert*-butyl (2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (10 g, 49,69 mmol) v THF (50 ml) při 0 °C a směs byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny. Brommethylbenzen (12,8 g, 74,5 mmol, 8,85 ml) byl přidán po kapkách při 0 °C a směs byla míchána při 10 °C po dobu 16 hodin. Směs byla ochlazená přidáním nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (20 ml) a poté zředěna ethylacetátem (200 ml) a vodou (100 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (100 ml) a solným roztokem (100 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 100/1 až 5/1) za vzniku *tert*-butyl (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (8,2 g, 28,06 mmol, výtěžek 56,5 %, čistota 99,7 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 192,1 [M+H-Boc]⁺.



Krok B: (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin: K roztoku *tert*-butyl (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (8,2 g, 28,14 mmol) v CH₂Cl₂ (28 ml) byl po

kapkách přidán TFA (43,1 g, 378 mmol, 28,0 ml) při 0 °C v atmosféře dusíku. Směs se míchala při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn dichlormethanem (100 ml) a poté promyt 1M vodným roztokem hydroxidu sodného (10 ml), dokud vodná vrstva nedosáhla hodnoty pH ~ 10. Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (2 × 20 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidinu (4 g, 20,9 mmol, výtěžek 74,3 %. LCMS ES+APCI MS m/z 192,2 [M+H]⁺.



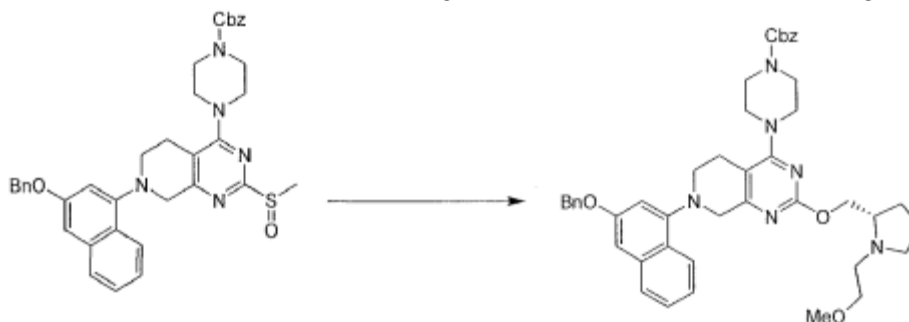
Krok C: (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin: Směs 1-brom-2-methoxy-ethanu (0,9 g, 6,48 mmol, 608 µl), (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidinu (1,24 g, 6,48 mmol) a K₂CO₃ (2,68 g, 19,4 mmol) v CH₃CN (20 ml) byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny a poté při 78 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (50 ml) a vodou (50 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 50 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (ethylacetát/dichlormethan/methanol 1/1/0 až 10/10/2) za vzniku (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidinu (900 mg, 3,61 mmol, výtěžek 55,7 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 250,2 [M+H]⁺.



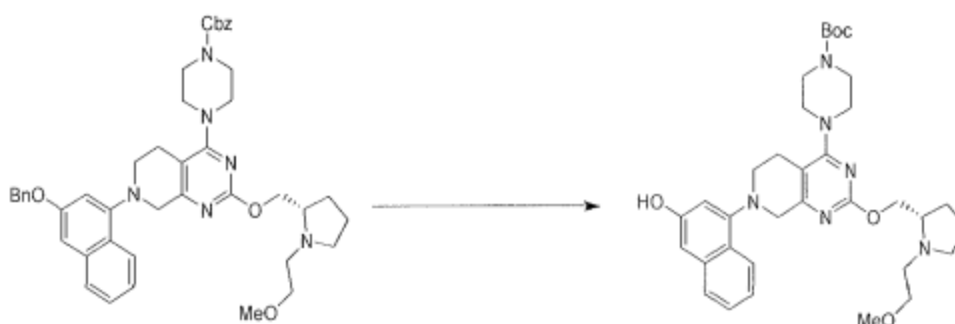
Krok D: (S)-(1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methanol: K roztoku (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidinu (900 mg, 3,61 mmol) v MeOH (20 ml) byl přidán 10% Pd/C (721,88 µmol) a suspenze byla míchána pod H₂ (50 psi) při 10 °C po dobu 16 hodin. Produkt reakce byla přefiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku (S)-(1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methanolu (450 mg, 2,83 mmol, výtěžek 78,30 %).

261

EP3710439 B1

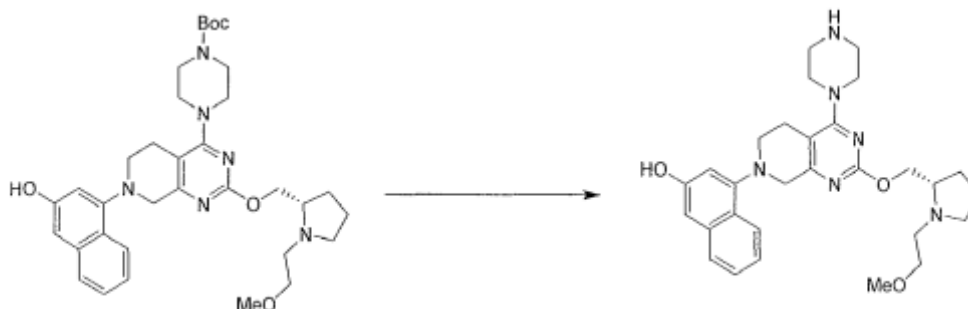


Krok E: Benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs [(2S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methanolu (245 mg, 1,54 mmol), benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 772 μ mol) a t-BuONa (223 mg, 2,32 mmol) v THF (5 ml) byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla přelita do H₂O (30 ml) a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3x30 ml). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 300/1 až 10 : 1) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (260 mg, 349 μ mol, výtěžek 45,3 %). ES+APCI MS m/z 743,4 [M+H]⁺.

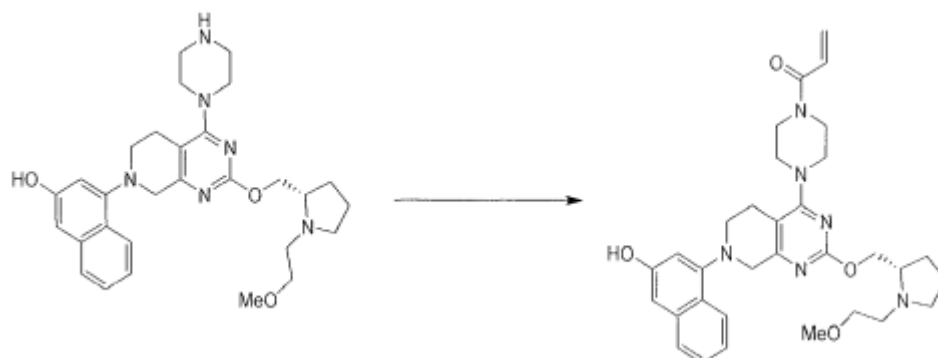


Krok F: *tert*-butyl 4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 323 μ mol) a (Boc)₂O (141 mg, 646 μ mol, 148 μ l) v MeOH (150 ml) byl přidán 10% Pd/C (100 mg) v atmosféře N₂. Suspenze byla třikrát

odplyněna a propláchnuta H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát zkoncentrován za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (215 mg, surový stav). ES+APCI MS *m/z* 619,1 [M+H]⁺.



Krok G: 4-[2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (215 mg, 347 μmol) v DCM (500 μl) byl přidán TFA (594 mg, 5,21 mmol, 385 μl) a tato směs se míchala při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-[2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (219 mg, 346 μmol). ES+APCI MS *m/z* 519,4 [M+H]⁺.

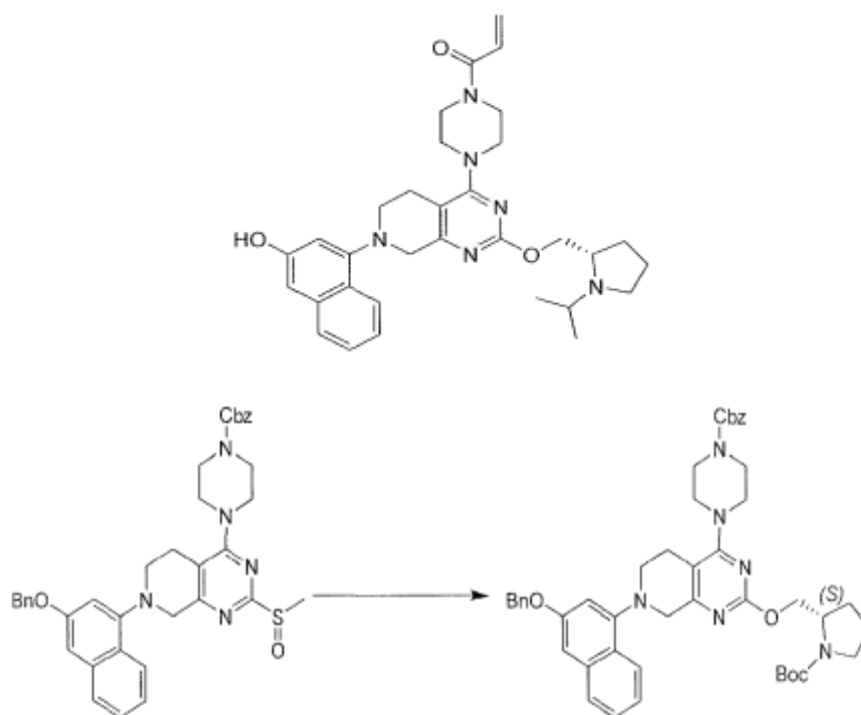


Krok H: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 4-[2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (219 mg, 346 μmol) a DIEA (447 mg, 3,46 mmol, 603 μl) v dichlormethanu (4,00 ml) ochlazeném na -40 °C byl

přidán roztok prop-2-enylprop-2-enoátu (34,9 mg, 276,92 μmol) v dichlormethanu (1,00 ml) v atmosféře dusíku. Směs byla míchána při $-40\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Reakce byla ochlazena přidáním nasyceného NaHCO_3 (2,00 ml) a směs byla přelita do ledové vody (20 ml) a extrahována dichlormethanem (20 ml \times 2). Spojené organické látky byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 32–62 %, 12 min) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (27 mg, 46,7 μmol). ES+APCI MS m/z 573,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

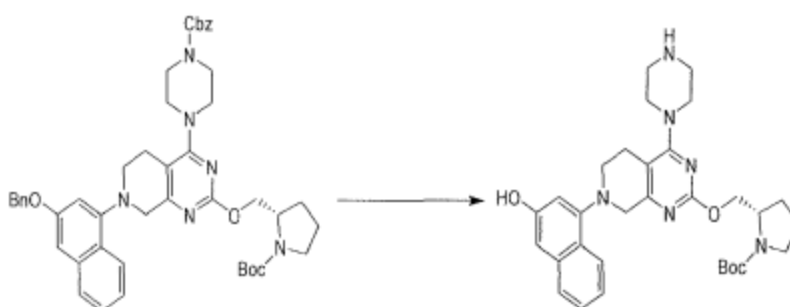
Příklad 145

1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

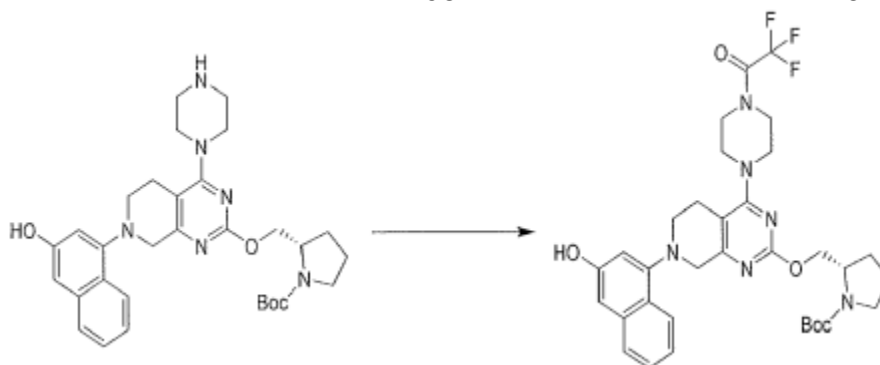


Krok A: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl (*2S*)-2-(hydroxymethyl) pyrrolidin-1-karboxylátu (1,24 g, 6,17 mmol) a benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2 g, 3,09 mmol)

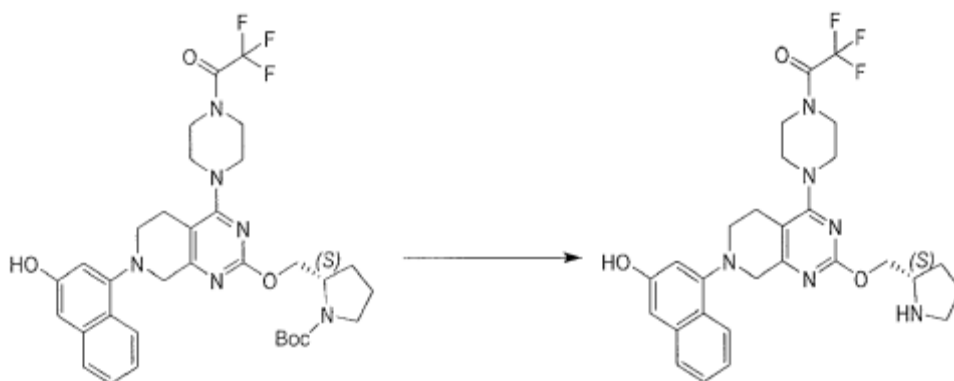
v THF (50 ml) byl přidán t-BuONa (890 mg, 9,26 mmol) a reakce probíhala za míchání při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla přelita do H₂O (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny přes bezvodý Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 1 : 1) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,62 g, 2,02 mmol, výtěžek 65,5 %). ES+APCI MS m/z 785,6 [M+H]⁺.



Krok B: (2S)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát: Do MeOH byl probubláván NH₃ (50 ml) při 15 °C po dobu 30 minut. K tomuto roztoku byl přidán benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (1,6 g, 2,04 mmol), po kterém následoval suchý 10% Pd/C (500 mg) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla poté přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl (2S)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (1,00 g, 1,78 mmol). ES+APCI MS m/z 561,5 [M+H]⁺.

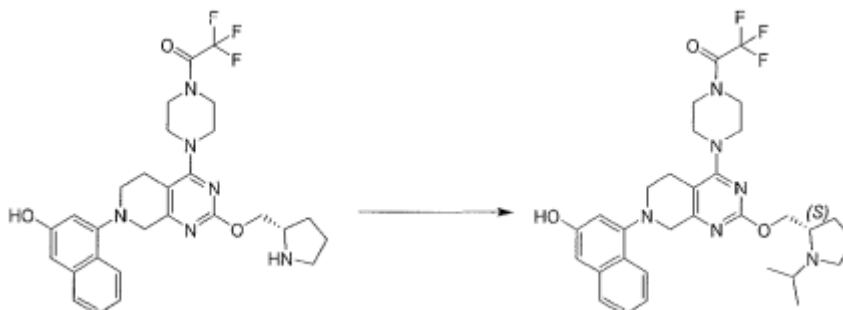


Krok C: *tert*-butyl (2*S*)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-[4-(2,2,2-trifluoracetyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (800 mg, 1,43 mmol) v DCM (5,00 ml) byl při 0 °C přidán TFAA (599 mg, 2,85 mmol) a DIEA (737 mg, 5,71 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla přelita do H₂O (50 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl (2*S*)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-[4-(2,2,2-trifluoracetyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (1,5 g, surový stav). ES+APCI MS *m/z* 657,5 [M+H]⁺.

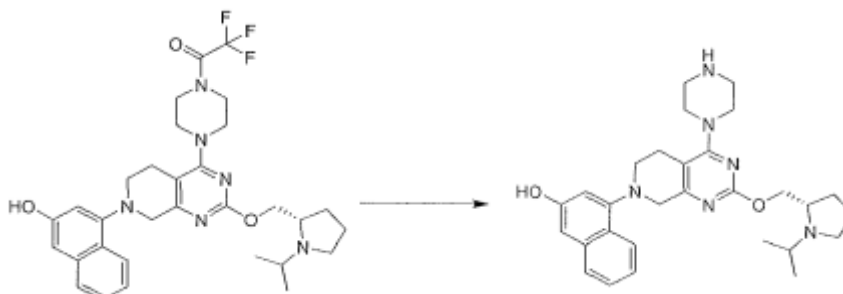


Krok D: 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2*S*]-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanon: K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-[4-(2,2,2-trifluoracetyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (300 mg, surový stav) v DCM (500 ml) byl přidán TFA (521 mg, 4,57 mmol, 338 µl)

a směs se míchala při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanonu (306 mg). ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

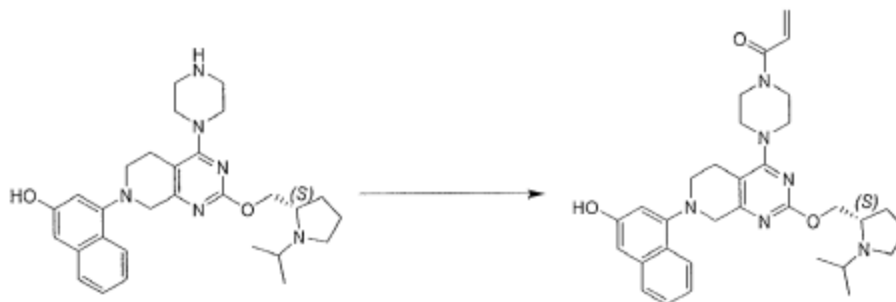


Krok E: 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanon: K roztoku acetonu (132 mg, 2,28 mmol, 167 μ l) a 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanonu (306 mg, surový stav, TFA) v MeOH (5,00 ml) byl přidán AcOH (54,8 mg, 912 μ mol, 52,2 μ l) a NaBH₃CN (115 mg, 1,83 mmol) a tato směs se míchala při 15 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla zředěna H₂O (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanonu (300 mg, surový stav). ES+APCI MS m/z 599,5 [M+H]⁺.



Krok F: 4-[2-[[2-(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: K roztoku 2,2,2-trifluor-1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-

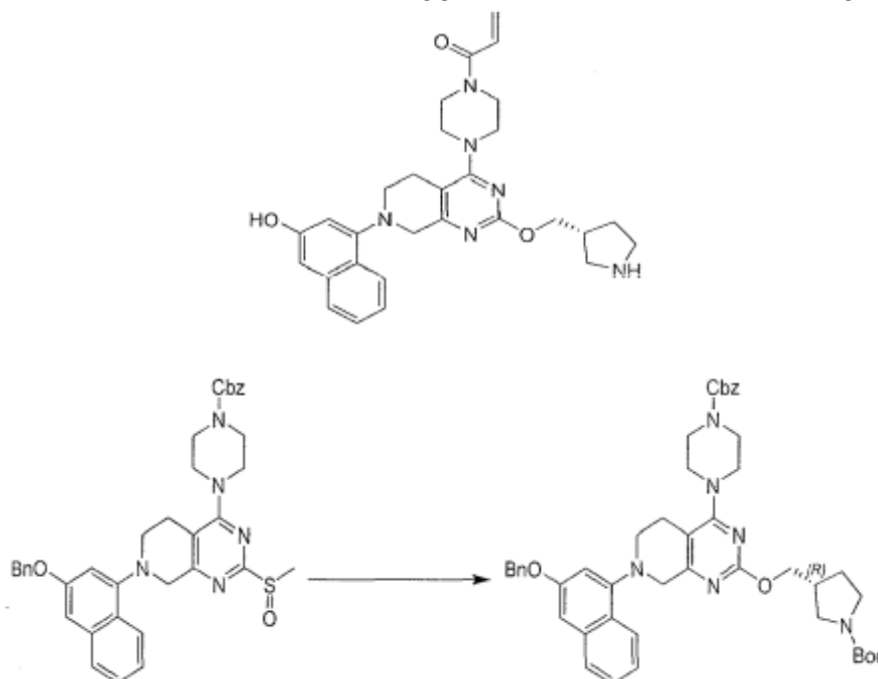
pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]ethanonu (300 mg, surový stav) v MeOH (10 ml) byl přidán K_2CO_3 (346 mg, 2,51 mmol) a směs se míchala při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát zkoncentrován za vzniku 4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (250 mg). ES+APCI MS m/z 503,3 [M+H]⁺.



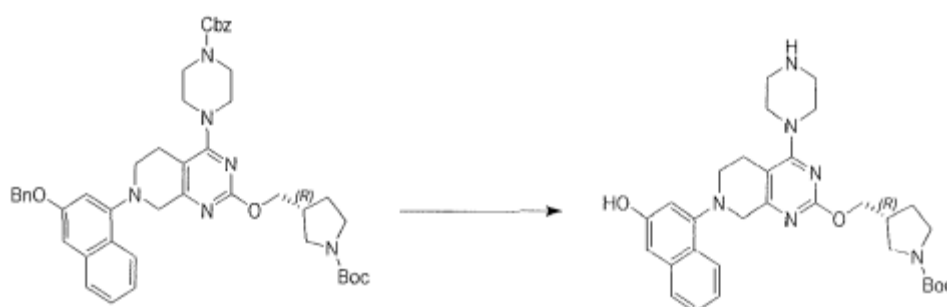
Krok G: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (250 mg, surový stav) a DIEA (643 mg, 4,97 mmol, 866 μ l) v DCM (5,00 ml) ochlazené na -40 °C byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (50,2 mg, 398 μ mol) v DCM (1 ml) v atmosféře dusíku. Směs byla míchána při -40 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla ochlazená přidáním nasyceného $NaHCO_3$ (2,00 ml). Směs byla přelita do ledové vody (20 ml) a extrahována DCM (20 ml \times 2). Spojené organické látky byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 52–78 %, 12 min). 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (10 mg, 17,6 μ mol). ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

Příklad 146

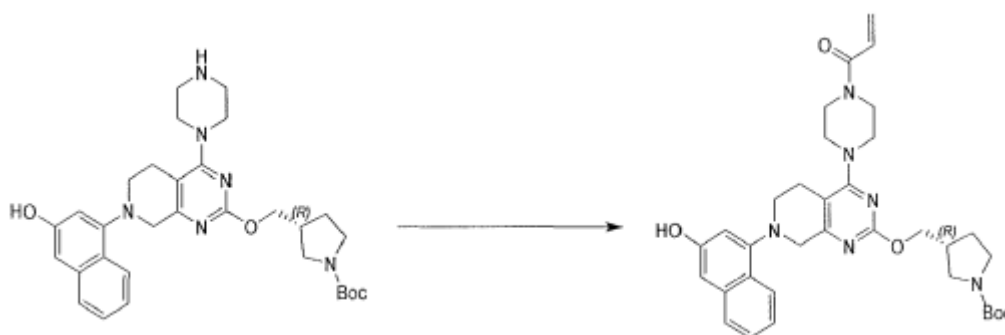
1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(3R)-pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,50 g, 772 μmol), *tert*-butyl(*3R*)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (311 mg, 1,54 mmol) a *t*-BuONa (223 mg, 2,32 mmol) v THF (10 ml) byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (10 ml) a vodná vrstva extrahována etheracetátem (3×20 ml). Kombinované organické látky byly promyty nasyceným chloridem sodným (1×30 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrvány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/etheracetát = 3/1) za vzniku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 499 μmol). ES+APCI MS m/z 785,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



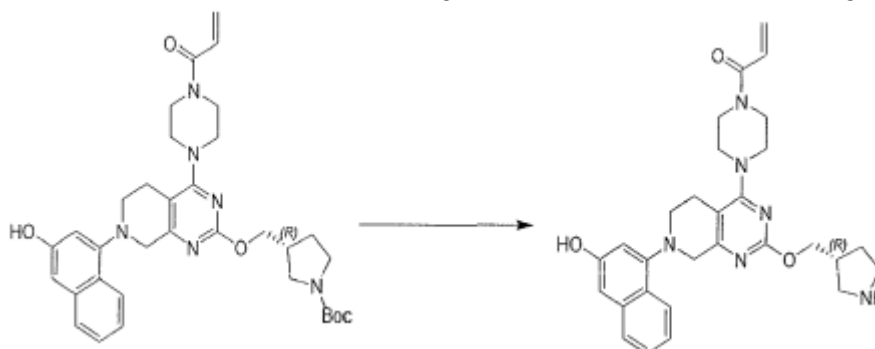
Krok B: *tert*-butyl (3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát: NH₃ byl probubláván do methanolu (10 ml) při -78 °C po dobu 30 minut. Do směsi byl přidán 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-3-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (0,25 g, 319 μmol) a 10% Pd/C (0,10 g) a míchán při 10 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře H₂ (15 psi). Směs byla zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (0,17 g, 303 μmol). ES+APCI MS *m/z* 561,3 [M+H]⁺.



Krok C: *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (0,17 g, 303 μmol) a Et₃N (153 mg, 1,52 mmol, 211 μl) v dichlormethanu (4,00 ml) ochlazeném na -40 °C byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (26,8 mg, 212 μmol) a směs byla míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodin. Směs byla zklidněna přidávkem methanolu (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methan = 10/1) za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (0,12 g, 189 μmol). ES+APCI MS *m/z* 615,5 [M+H]⁺.

270

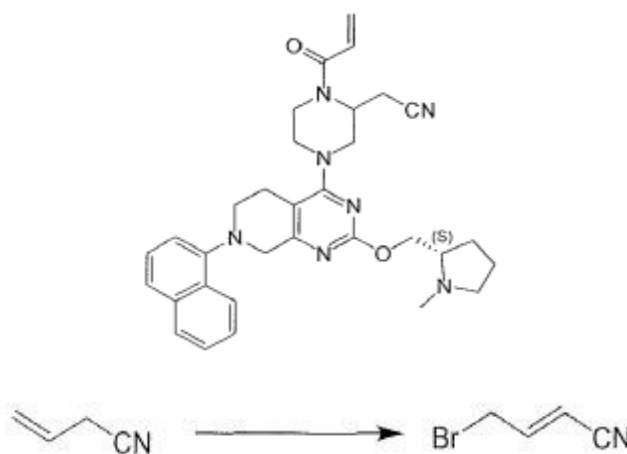
EP3710439 B1



Krok D: 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Směs *tert*-butyl(*3R*)-3-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (0,10 g, 163 μ mol) a TFA (278 mg, 2,44 mmol, 181 μ l) v dichlormethanu (0,20 ml) byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zklidněna přidavkem $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ a pH upraveno na hodnotu pH = 7. Směs byla přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Venusil XBP C8 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 15%–45%, 10 min.) za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-pyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (22,8 mg, 42,9 μ mol). ES+APCI MS m/z 515,4 [M+H]⁺.

Příklad 147

2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: (*Z*) a (*E*)-4-brombut-2-enitril: K roztoku but-3-enitrilu (98 g, 1,46 mol, 118 ml) v *tert*-butanolu (150 ml) a petroletheru (575 ml) byl při 15 °C přidán

roztok Br_2 (233 g, 1,46 mol, 75,3 ml) v *tert*-butanolu (150 ml) a reakce byla míchána 30 minut. K reakci byl dále přidán roztok ethoxidu sodného v ethanolu (100 g, 0,6 mol, 850 ml). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 15 °C. Reakce byla následně zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií za použití 2→20% ethylacetátu/petroletheru jako eluentu, čímž vznikla směs (*Z*) a (*E*)-4-brombut-2-enitrilu (141 g, *E/Z* = 2,5/1, surový) jako slabě žlutý olej. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*,) (*E*), δ = 6,79 (td, J = 7,2, 16,0 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 2H); (*Z*), δ = 6,66 (td, J = 8,0, 10,8 Hz, 1H), 5,44 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 2H).



Krok B: 2-(1,4-dibenzylpiperazin-2-yl)acetonitril: Ke směsi *N,N'*-dibenzylethan-1,2-diaminu (115 g, 480 mmol, 113 ml) a TEA (97,0 g, 959 mmol, 133 ml) v toluenu (1 l) byl při 0 °C po kapkách přidán 4-brombut-2-enitril (70 g, surový) a reakce byla míchána při 15 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií za použití 5→50% EtOAc/petroletheru jako eluentu za vzniku 2-(1,4-dibenzylpiperazin-2-yl)acetonitrilu (82 g, 240 mmol, dvoukrokový výtěžek 37 %, čistota 89,3 %) jako slabě žluté polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 306,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,40–7,23 (m, 10H), 3,85–3,76 (m, 1H), 3,54–3,44 (m, 3H), 3,07–2,96 (m, 1H), 2,94–2,84 (m, 1H), 2,68–2,35 (m, 7H).

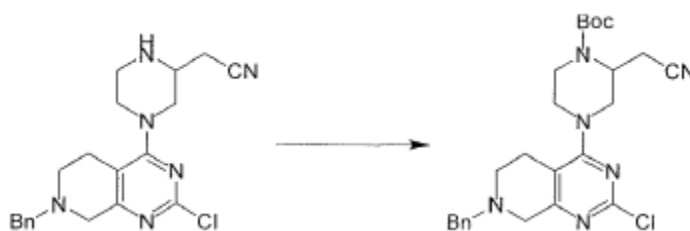


Krok C: 2-piperazin-2-ylacetonitril: K roztoku 2-(1,4-dibenzylpiperazin-2-yl)acetonitrilu (164 g, 536 mmol) v DCE (1 500 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán 1-chlorethylkarbonochloridát (306 g, 2,14 mol). Po přidání byla reakční směs zahřívána na 85 °C po dobu přibližně 48 hodin. Dichlorethan se odpařil a zbytek byl vložen do MeOH (1 500 ml) a zahříván se 1 hodinu na 70 °C. Reakční směs byla zkoncentrována

za sníženého tlaku a pevné látky byly triturovány MTBE (3×3 l) a pevné látky byly vysušeny za sníženého tlaku za vzniku 2-piperazin-2-ylacetonitrilu. Surový produkt byl přečištěn rekrystalizací etanolem a vodou (8 : 1, v:v) za vzniku 2-piperazin-2-ylacetonitrilu jako bělavé pevné látky (53 g, 428 mmol, výtěžek 40,0 %, čistota 96,4 %, 2 HCl). ES+APCI MS m/z 126,2 $[M+H]^+$ 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 4,01–3,96 (m, 1H), 3,81–3,67 (m, 3H), 3,46–3,27 (m, 3H), 3,09 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

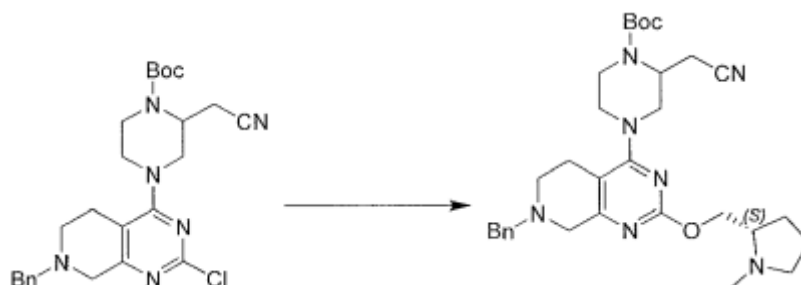


Krok D: 2-[4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitril: Ke směsi 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (1,2 g, 4,08 mmol) a 2-piperazin-2-ylacetonitrilu (808 mg, 4,08 mmol, 2 HCl) v dioxanu (24 ml) byl přidán DIEA (2,64 g, 20,4 mmol, 3,55 ml). Reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla reakční směs zředěna vodou (50 ml) a vodná vrstva extrahována EtOAc (3×80 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,56 g, 4,07 mmol, výtěžek 100 %) ve formě hnědé pevné látky.

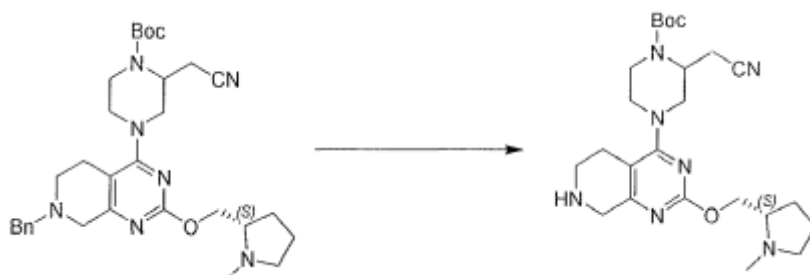


Krok E: tert-butyl 4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K 2-[4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,56 g, 4,07 mmol) byl přidán $(Boc)_2O$ (9,50 g, 43,5 mmol, 10 ml) a směs se zahřívala na 50 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs přečištěna silikagelovou chromatografií za použití 10→50% etOAc/petroletheru jako eluentu za vzniku tert-butyl 4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,2 g, 2,44 mmol,

výtěžek 59,9 %, čistota 98,3 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 483,3 $[M+H]^+$
 1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,39–7,27 (m, 5H), 4,59 (br s, 1H), 4,06 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,90 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,74–3,49 (m, 4H), 3,29 (dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 1H), 3,18 (br s, 1H), 3,10–3,00 (m, 1H), 2,85–2,55 (m, 6H), 1,53–1,45 (m, 9H).

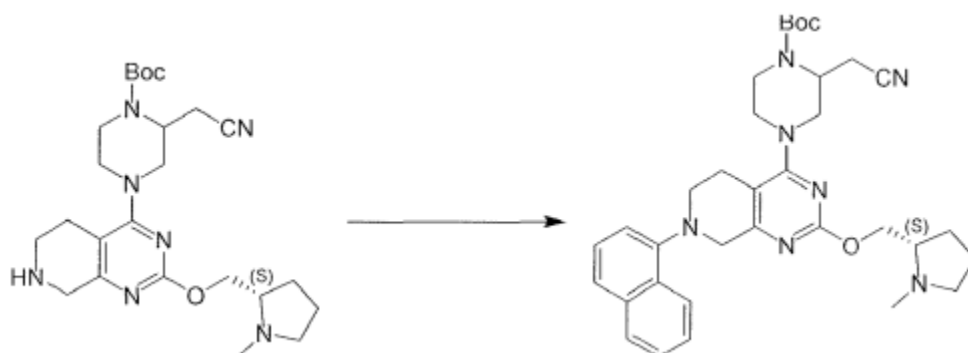


Krok F: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku [*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (655,74 mg, 5,69 mmol, 676 μ l v THF (25 ml) byl při 0 °C přidán NaH (182 mg, 4,55 mmol, čistota 60 %) a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodin. Ke směsi byl přidán *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl) piperazin-1-karboxylát (1,1 g, 2,28 mmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 12 hodin v uzavřené zkumavce v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním nasyceného NH_4Cl (20 ml) a vodná vrstva extrahována EtOAc (2 \times 50 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrvány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,1 g, 1,86 mmol, výtěžek 81,7 %, čistota 95 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 562,4 $[M+H]^+$.



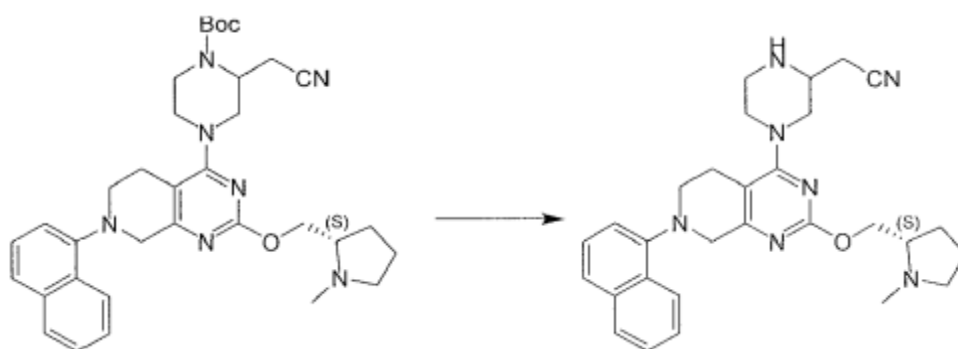
Krok G: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Amoniak byl probubláván do MeOH (30 ml) po dobu 5 minut. K tomuto roztoku byl

přidán *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (950 mg, 1,69 mmol) a 10% Pd/C (200 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂ a byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 9 hodin. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 µm; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina křemičitá)-ACN]; B%: 15%–40%, 30; 58% min.) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 830 µmol, výtěžek 49,1 %, čistota 97,8 %) ve formě hnědého oleje. ES+APCI MS *m/z* 472,4 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,59 (br s, 1H), 4,43–4,28 (m, 1H), 4,18–4,09 (m, 1H), 4,07–3,90 (m, 4H), 3,88–3,78 (m, 1H), 3,21 (br dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 2H), 3,16–3,05 (m, 2H), 3,03–2,90 (m, 2H), 2,82–2,55 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,91–1,62 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

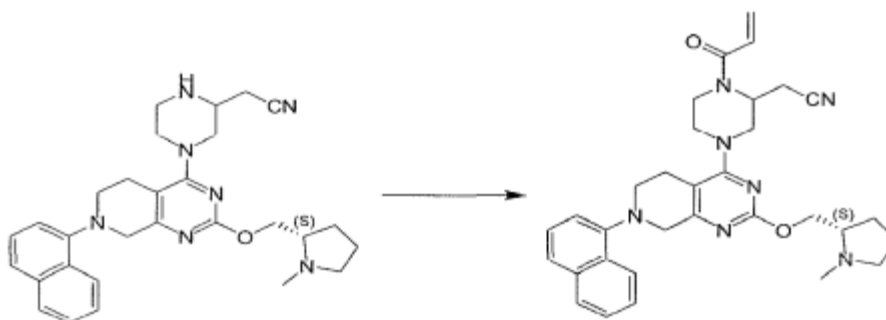


Krok H: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 318 µmol), 1-bromnaftalenu (98,8 mg, 477 µmol, 66,3 ml), Cs₂CO₃ (311 mg, 954 µmol) a RuPhos (29,7 mg, 63,6 µmol) v toluenu (3 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (29,1 mg, 31,8 µmol) a suspenze byla odplyněna ve vakuu a 3× probublána N₂. Reakční směs byla míchána při 100 °C po dobu 12 hodin. Směs byla rozdělena mezi vodu (10 ml) a EtOAc (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla následně extrahována EtOAc (3×20 ml). Kombinované organické látky byly promyty solankou (20 ml), vysušeny nad bezvodou Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi za vzniku *tert*-butyl 2-

(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (70 mg, 111 μmol , výtěžek 35,0 %, čistota 95,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 598,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,21–8,20 (m, 1H), 7,87–7,85 (m, 1H), 7,61–7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51–7,49 (m, 2H), 7,45–7,41 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15–7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,33–4,28 (m, 4H), 4,10–4,07 (m, 2H), 3,97–3,94 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,31–3,27 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,07–3,01 (m, 2H), 2,77 (br s, 3H), 2,55 (br s, 3H), 2,35 (br s, 1H), 1,82 (br s, 7H), 1,52 (s, 9H).



Krok I: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (60 mg, 100 μmol) v DCM (0,1 ml) byla přidána TFA (154 mg, 1,35 mmol, 0,1 ml) při 15 °C a roztok byl míchán při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (50 mg) jako hnědého oleje.

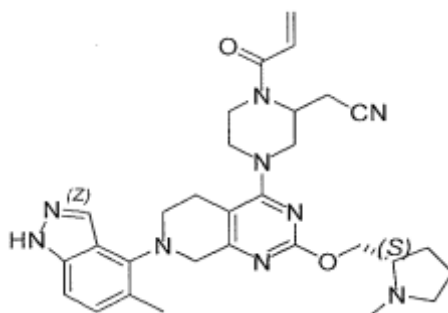


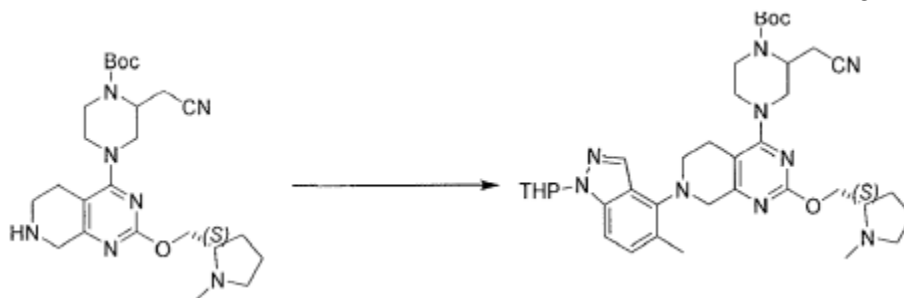
Krok J: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril:

K roztoku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (50 mg, 81,8 μmol , TFA) a DIEA (106 mg, 817 μmol , 142 μl) v DCM (0,2 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (11,3 mg, 89,9 μmol) při 0 °C a reakce byla míchána při 0–15 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina křemičitá)-ACN]; B%: 15%–45%, 10,5 min.) za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (9,16 mg, 15,1 μmol , výtěžek 18,5 %, čistota 98,7 %, formiát) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 552,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,45 (br s, 1H), 8,22–8,19 (m, 1H), 7,87–7,85 (m, 1H), 7,62–7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51–7,49 (m, 2H), 7,45–7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15–7,13 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,42–6,38 (m, 1H), 5,84–5,82 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,78–4,53 (br dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 2H), 4,42–4,40 (m, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,21–4,18 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,12–3,78 (br d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,68–3,07 (m, 7H), 3,05–2,84 (m, 3H), 2,77 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,71–2,64 (m, 1H), 2,26–2,17 (m, 1H), 2,11–2,03 (m, 1H), 2,02–1,88 (m, 2H).

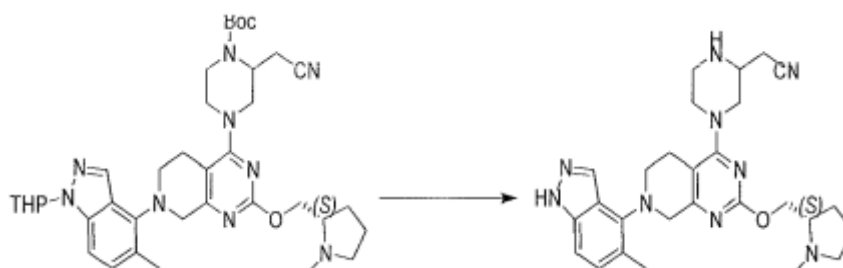
Příklad 148

2-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



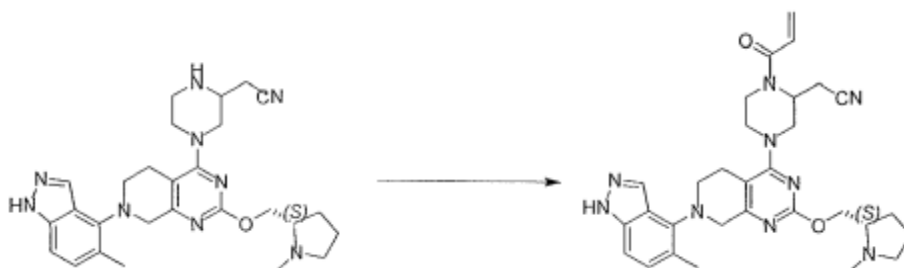


Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 424 μ mol), 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (188 mg, 636 μ mol), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μ mol) a Cs_2CO_3 (414 mg, 1,27 mmol) v toluenu (6 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,8 mg, 42,4 μ mol) a reakce byla míchána při 100 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N_2 . Po dokončení byla směs přečištěna přímo silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=3 : 1 až 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 149 μ mol, výtěžek 35,1 %, čistota 85,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 686,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 5,70 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,34–4,28 (m, 2H), 4,20–4,14 (m, 1H), 4,05 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,91 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,81–3,72 (m, 1H), 3,53 (br t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,27 (br d, J = 10,8 Hz, 2H), 3,10 (br d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,06–2,96 (m, 1H), 2,90–2,65 (m, 5H), 2,59 (br d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,23–2,15 (m, 1H), 2,11 (br s, 2H), 1,90–1,65 (m, 7H), 1,54 (s, 9H).



Krok B: 2-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetoneitril:

K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 219 μ mol) v DCM (0,2 ml) byla přidána TFA (616 mg, 5,40 mmol, 0,4 ml) a reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetoneitrilu (159 mg, 218 μ mol, výtěžek 99,6 %, 2 TFA) jako červeného oleje.

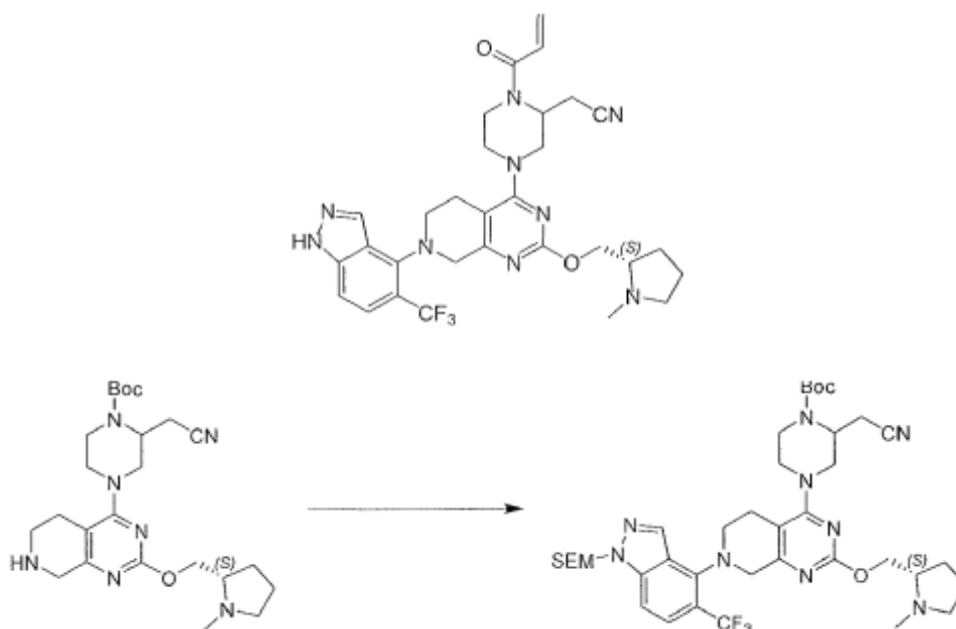


Krok C: 2-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitril: K roztoku 2-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetoneitrilu (159 mg, 218 μ mol, 2 TFA) a DIEA (366 mg, 2,83 mmol, 493 ml) v DCM (4 ml) při -40 °C byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (24,7 mg, 196 μ mol,) a reakční směs byla míchána při -20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem vody (2 ml) a vodná vrstva byla oddělena a zpětně extrahována DCM (2 \times 10 ml). Kombinované organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (DCM : MeOH=50 : 1 až 5 : 1) a následně přečištěn pomocí reverzní prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μ m; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina křemičitá)-ACN]; B%: 4%–34% po dobu 10 minut) za vzniku 2-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitrilu (1,77 mg, 3,10 μ mol). ES+APCI MS m/z 556,5 [M+H] $^+$. 1 H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,00 (s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,16–7,11 (m, 1H), 6,52 (br s, 1H), 6,37–6,21 (m, 1H), 5,75 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,99 (br s, 1H), 4,67 (br dd, J

= 6,4, 11,6 Hz, 1H), 4,34 (br dd, $J = 3,9, 11,6$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,11 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,57–3,40 (m, 4H), 3,29 (br d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 3,19 (br s, 1H), 3,02 (br dd, $J = 12,4, 19,7$ Hz, 2H), 2,87 (br dd, $J = 8,4, 16,4$ Hz, 2H), 2,76–2,58 (m, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,22–2,10 (m, 1H), 2,01 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,89 (br s, 2H).

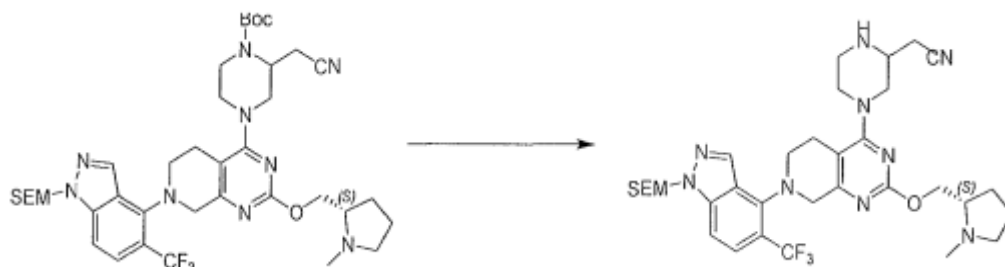
Příklad 149

2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril

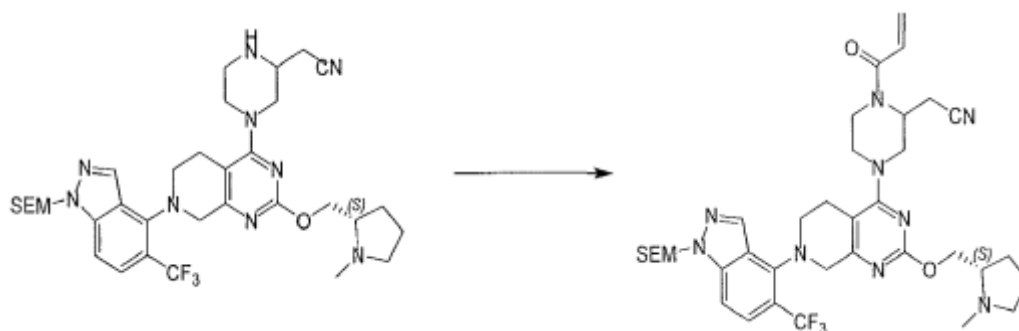


Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (130 mg, 276 μ mol), 2-[[4-brom-5-(trifluormethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silan (120 mg, 303 μ mol), Pd₂(dba)₃ (50,5 mg, 55,1 μ mol), RuPhos (51,5 mg, 110 μ mol), Cs₂CO₃ (225 mg, 689 μ mol) v toluenu (3,00 ml) byl odplyněn s N₂ a poté zahříván na 90 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (EtOAc/MeOH 8/1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-

trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (140 mg, 169 μmol , výtěžek 61,4 %, čistota 95,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 786,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Krok B: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 178 μmol) v DCM (3,00 ml) byl při 0 °C přidán 2,6-dimethylpyridin (229 mg, 2,14 mmol) a TMSOTf (238 mg, 1,07 mmol). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zchlazena přidávkem MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, surový) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 686,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

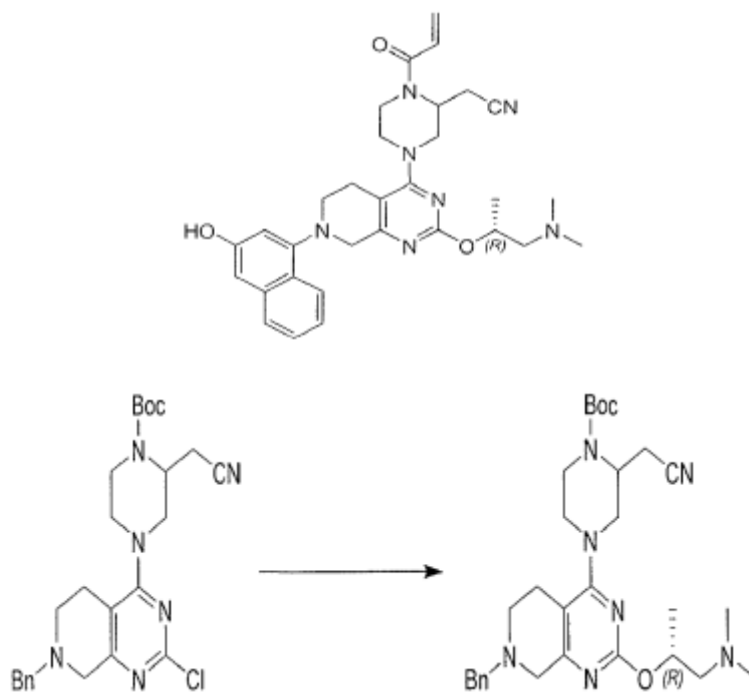


Krok C: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-

yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-
d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (2,68 mg, 3,99 μ mol) jako
bílé pevné l atky. ES+APCI MS m/z 610,5 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ
= 8,22 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,45–
6,35 (m, 1H), 5,84 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,71–4,60 (m, 1H), 4,42–
4,27 (m, 3H), 4,17 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,01 (br d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,78–3,31 (m,
5H), 3,23–3,03 (m, 2H), 3,02–2,75 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,66–2,57 (m, 1H), 2,27–2,12
(m, 1H), 2,10–2,03 (m, 3H). ES+APCI MS m/z 610,1 $[M+H]^+$.

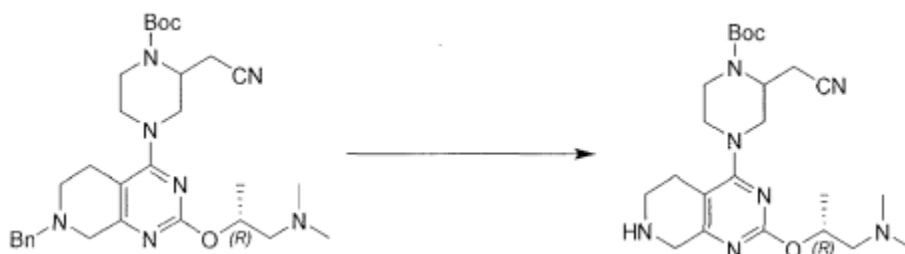
Př ıklad 150

2-(1-akryloyl-4-(2-(((*R*)-1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(3-
hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-
yl)acetonitril

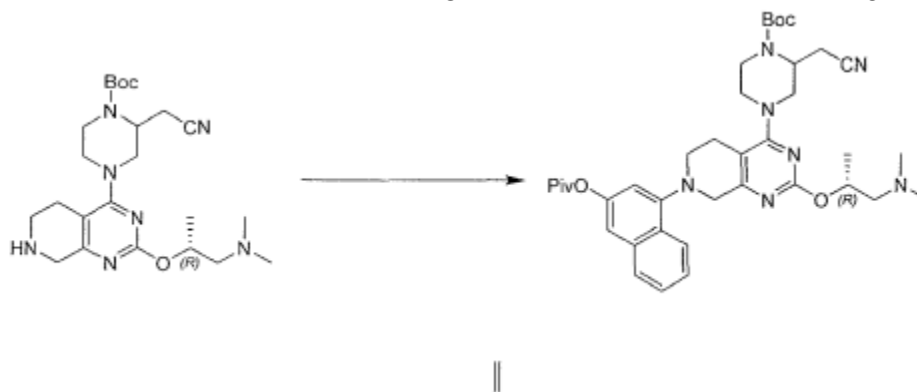


Krok A: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-
6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Ke
směsi *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-
(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,04 mmol), (2*R*)-1-
(dimethylamino)propan-2-olu (214 mg, 2,07 mmol) a *tert*-butoxid sodného (298 mg,
3,11 mmol) v toluenu (20 ml) byl př id an BINAP (129 mg, 207 μ mol) a $Pd_2(dba)_3$
(94,8 mg, 104 μ mol) a směs byla probublána dusíkem s následným mícháním pří

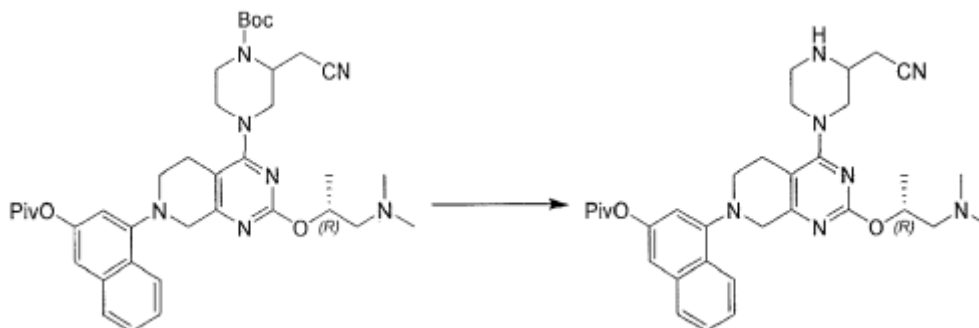
90 °C po dobu 5 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a vodou (100 ml) a organická vrstva byla oddělena a vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na reverzní fázi [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného (5 ml) a extrahovány 10% MeOH/DCM (2×50 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad síranem sodným, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 480 μmol) ES+APCI MS m/z 550,4 [M+H]⁺.



Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,1 g, 2,00 mmol) v MeOH (10 ml) byl přidán roztok NH₃ (792 mg, 46,5 mmol) v MeOH (3,96 g, 123,56 mmol, 5 ml), následovaný 10% Pd/C (500 mg). Směs byla míchána při 40 °C po dobu 12 hodin v atmosféře H₂ (15 psi). Reakce byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku do sucha za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (756 mg, surový) jako pevné žluté látky. ES+APCI MS m/z 460,3 [M+H]⁺.

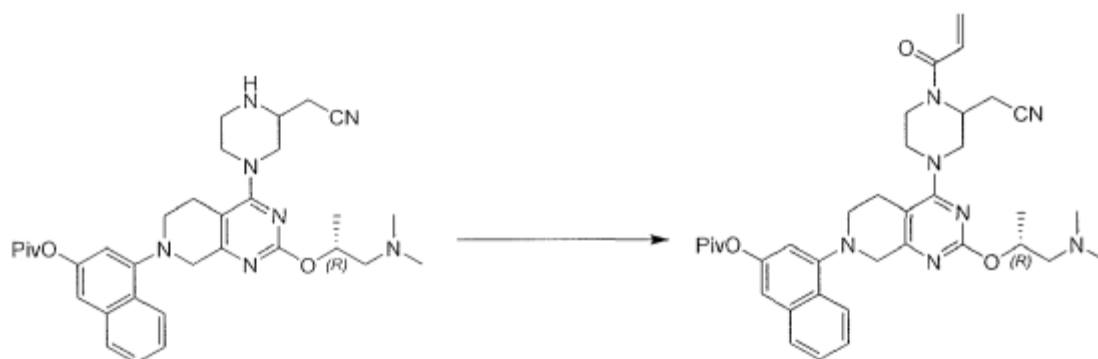


Krok C: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs (4-brom-2-naftyl) 2,2-dimethylpropanoátu (304 mg, 990 μmol), *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (350 mg, 761 μmol), [2-(2-aminoethyl)fenyl]-chlorpaladium, dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfanu (84,4 mg, 114 μmol) a Cs_2CO_3 (620 mg, 1,90 mmol) v toluenu (10 ml) byla 3 \times probublána N_2 a směs byla míchána při 70 $^\circ\text{C}$ po dobu 16 hodin v atmosféře N_2 . Reakční směs byla nalita do H_2O (50 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 50 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 303 μmol). ES+APCI MS m/z 686,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

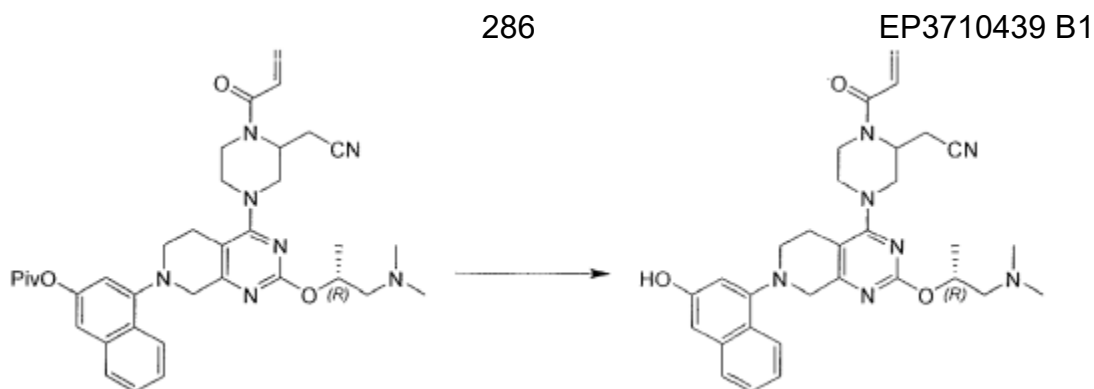


Krok D: [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-

dimethylpropanoát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (210 mg, 306 μ mol) v dichlormethanu (300 ml) byla přidána TFA (523 mg, 4,59 mmol, 340 μ l) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (214 mg, 305 μ mol). ES+APCI MS *m/z* 586,4 [M+H]⁺.



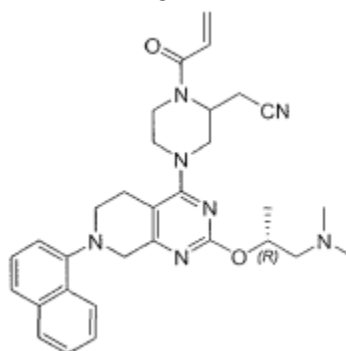
Krok E: [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: Ke směsi [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (214 mg, 305 μ mol, TFA) a DIEA (395 mg, 3,06 mmol, 532 ml) v dichlormethanu (5,00 ml) ochlazeném na -40 °C byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (38,6 mg, 305 μ mol) v dichlormethanu (1,00 ml) v atmosféře dusíku. Směs byla zahřáta na 0 °C a míchána 1 hodinu. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi [voda (0,1% kyselina trifluoroctová)/acetonitril] za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (100 mg, 156 μ mol). ES+APCI MS *m/z* 640,7 [M+H]⁺.



Krok F: 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (90 mg, 141 μmol) v THF (500 μl) ochlazeném na 0 °C byl přidán NaOH (2M, 281,34 μl) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 16 hodin. PH směsi bylo upraveno na hodnotu 7 přidáním 20 % roztoku kyseliny mravenčí. Vodný roztok byl následně extrahován dichlormethanem (3 \times 10 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 \times 25 \times 10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225%kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 7%–37%, 10 min.), čímž vznikl 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (5 mg, 8,82 μmol , výtěžek 6,27 %, čistota 98 %) ES+APCI MS m/z 556,3 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ = 8,54 (br s, 0,6 H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30–7,21 (m, 1H), 6,91–6,72 (m, 3H), 6,29 (br d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,48 (br s, 1H), 5,26–4,96 (m, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,24–4,09 (m, 4H), 3,74–3,54 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,10–2,86 (m, 5H), 2,78 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 2,53 (br s, 6H), 1,37 (dd, J = 2,0, 6,4 Hz, 3H).

Příklad 151

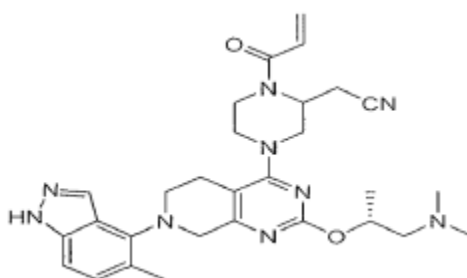
2-(1-akryloyl-4-(2-(((*R*)-1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

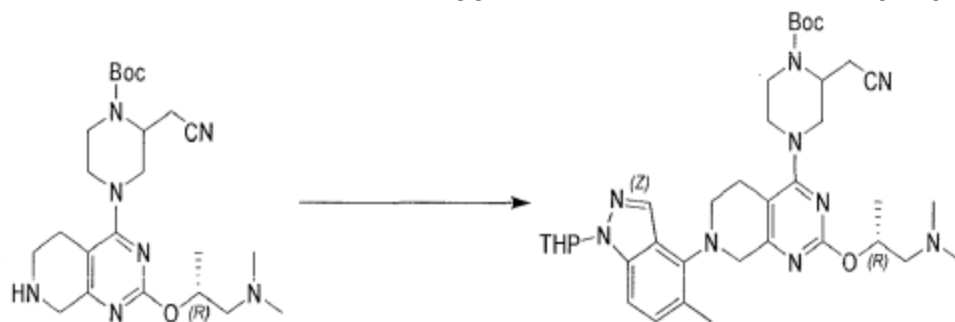


(2-(1-akryloyl-4-(2-(((*R*)-1-(dimethylamino)propan-2-yl)oxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril byl připraven podle **příkladu 150**, přičemž v kroku C byl 1-bromnaftalen nahrazen (4-brom-2-naftyl)-2,2-dimethylpropanoátem a krok F byl vynechán. ES+APCI MS m/z 540,3 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 8,51 (s, 1H), 8,26–8,19 (m, 1H), 7,90–7,84 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,25–7,18 (m, 1H), 6,82 (br s, 1H), 6,30 (br d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,84 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,62–5,53 (m, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,70–4,39 (m, 1H), 4,26–4,11 (m, 4H), 3,94–3,59 (m, 1H), 3,48–3,34 (m, 2H), 3,28–3,18 (m, 3H), 3,13–2,92 (s, 5H), 2,79–2,61 (s, 6H), 1,48 (dd, J = 2,0, 6,0 Hz, 3H).

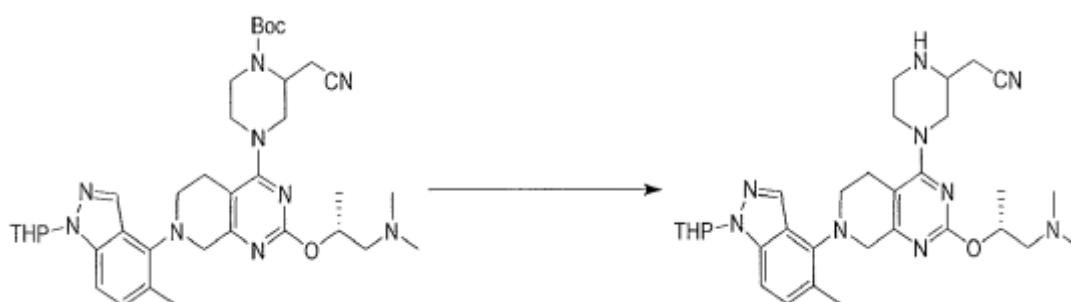
Příklad 152

2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril

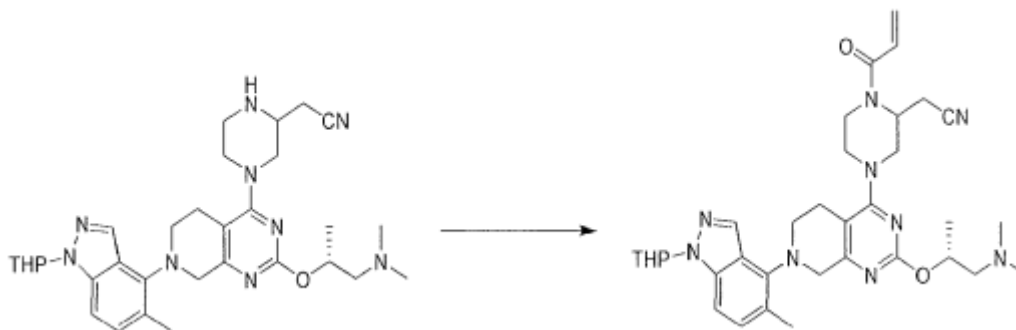




Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,50 g, 1,09 mmol), 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol (482 mg, 1,63 mmol), *t*-BuONa (314 mg, 3,26 mmol) a [2-(2-aminoethyl)fenyl]-chlor-palladium;dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfanu (80,4 mg, 109 μ mol) v toluenu (30 ml) byla míchána při 70 °C po dobu 10 hodin. Směs byla zředěna vodou (10 ml) a vodná vrstva extrahována ethylacetátem (3×20 ml). Organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrvány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí metody flash na reverzní fázi [voda (kyselina mravenčí, 0,1%)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 522 μ mol, výtěžek 48,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 674,3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,31–7,27 (m, 2H), 5,68 (dd, *J* = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 5,31 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,08–3,94 (m, 3H), 3,86 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,79–3,71 (m, 1H), 3,52 (br t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (br d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 3,04–2,91 (m, 1H), 2,87–2,67 (m, 5H), 2,65–2,47 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (br s, 6H), 2,17 (br d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,09 (br s, 1H), 1,77 (br t, *J* = 10,8 Hz, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H).

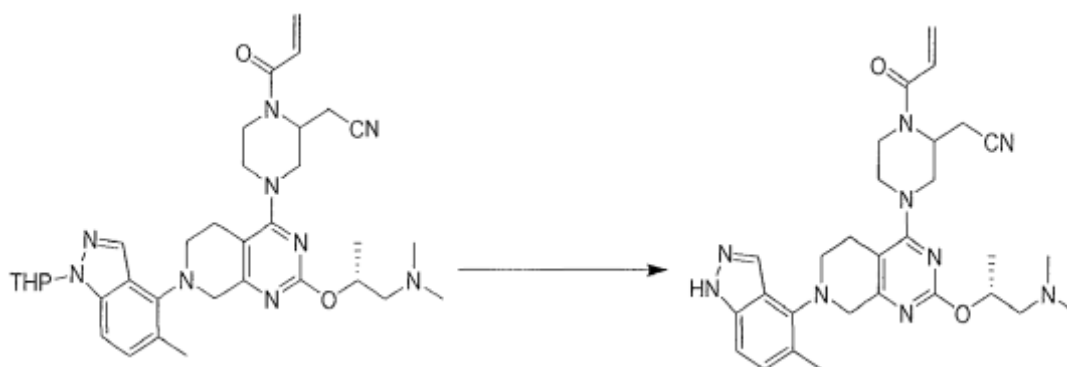


Krok B: 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,38 g, 564 μ mol) v dichlormethanu (10 ml) byl přidán TMSOTf (752 mg, 3,38 mmol) a 2,6-dimethylpyridin (725 mg, 6,77 mmol) při 0 °C a směs byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zklidněna přidáním methanolu (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na reverzní fázi [voda (kyselina mravenčí, 0,1%)/acetonitril]. Odebrané frakce byly zkombinovány, pH se upravilo na hodnotu pH > 7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem/methanolem (10/1) (3×10 ml). Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,30 g, surový) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 574,1 [M+H]⁺.



Krok C: 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,20 g, surový) a TEA (176 mg, 1,74 mmol, 243 ml) v dichlormethanu (1,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (44,0 mg, 349 μ mol) při 0 °C a reakce byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodin. Směs byla zklidněna přidáním methanolu (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi [voda (kyselina mravenčí, 0,1%)/acetonitril].

Odebrané frakce byly zkombinovány, pH se upravilo na hodnotu $\text{pH} > 7$ přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem/methanolem (10/1) (3×5,0 ml). Extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (1×10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrováno a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,10 g, 127 μmol , dvoukrokový výtěžek 36,6 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 628,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

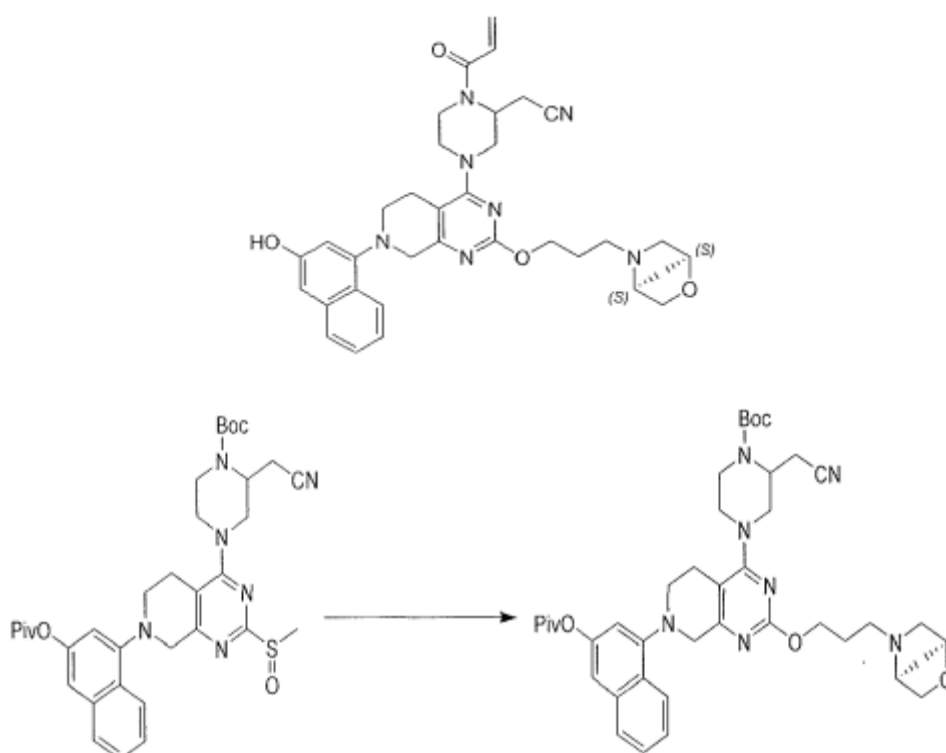


Krok D: 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: Směs 2-[4-(2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (40 mg, 63,7 μmol ,) a TsOH (1,10 mg, 6,37 μmol) v acetonitrilu (3 ml) byla míchána při 90 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zchlazena přidávkem nasyceného hydrogenuhličitanu sodného (2 ml) při 0 °C a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , dichlormethan/methanol = 5/1). Shromážděné požadované frakce byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku bílé pevné látky. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 35%–65%, 3 min.) a (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225%kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 15%–45%, 10 min.). Požadované frakce byly sloučeny a lyofilizovány, čímž vznikl 2-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (2,99 mg, 5,50 μmol). ES+APCI MS m/z 544,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,36 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,29 (br s, 1H), 7,24–7,20 (m, 1H), 6,62 (br d, J = 13,6 Hz, 1H),

6,47–6,24 (m, 1H), 5,83 (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,50 (br s, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,12 (br d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,99 (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,55 (br t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,42–3,29 (m, 1H), 3,10 (br s, 1H), 3,00–2,68 (m, 7H), 2,49 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

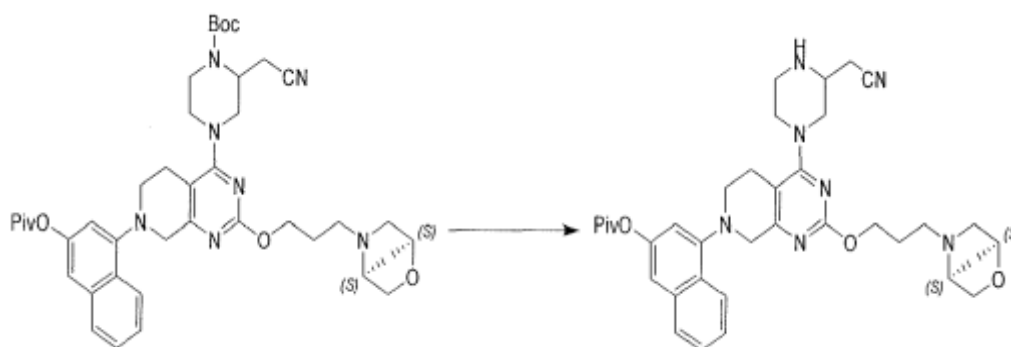
Příklad 153

2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril

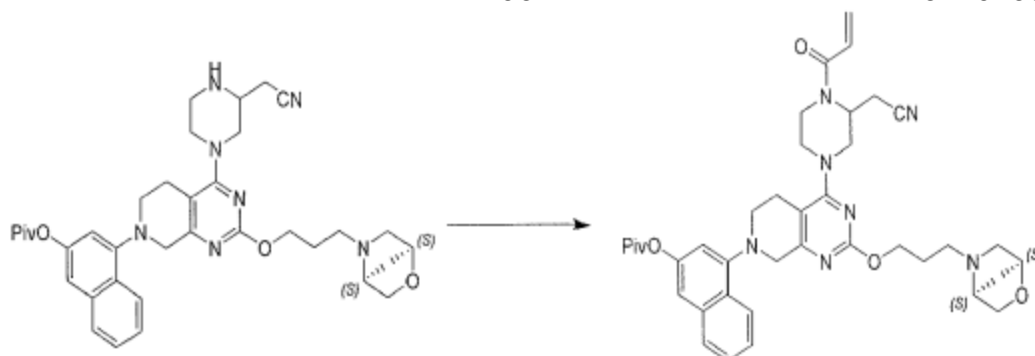


Step A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 773 μ mol) a 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-ol (219 mg, 1,39 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán tBuONa (111 mg, 1,16 mmol) v atmosféře N_2 . Reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc= 3 : 1 až 0 : 1 a poté EA : MeOH=50 : 1 až

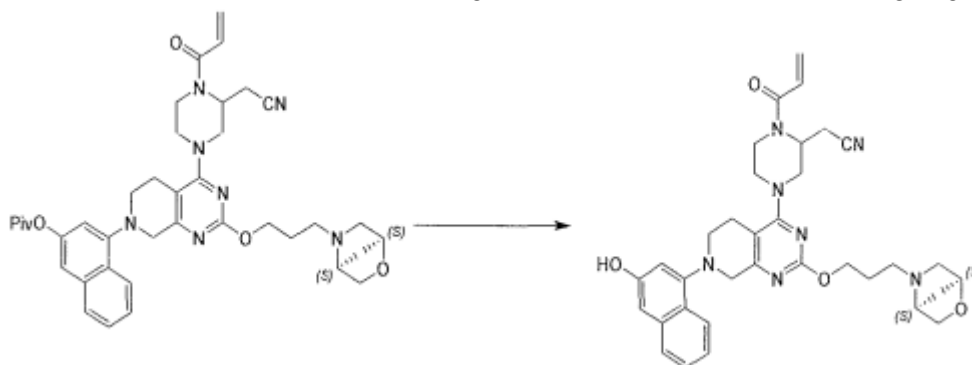
10 : 1) a následnou reverzní flash chromatografií (50% až 90% MeCN ve vodě, bazický stav), čímž byl získán *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (120 mg, 156 μ mol, výtěžek 20,5 %, čistota 97,9 %) jako hnědé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,19–8,12 (m, 1H), 7,83–7,77 (m, 1H), 7,55–7,43 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,42–4,35 (m, 3H), 4,26 (br d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,12–4,03 (m, 3H), 3,96 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,62 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 3,50 (br s, 2H), 3,31 (br d, J = 13,6 Hz, 3H), 3,11–2,97 (m, 2H), 2,94 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 2,89–2,69 (m, 5H), 2,54 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 2,00–1,92 (m, 2H), 1,90–1,83 (m, 1H), 1,73 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,41 (s, 9H)



Krok B: 4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: Roztok *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 162 μ mol) v TFA (370 mg, 3,24 mmol, 240 μ l) byl míchán při 18 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu za vzniku 4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát (140 mg, 161 μ mol, výtěžek 99,5 %, 2 TFA) jako hnědý olej.



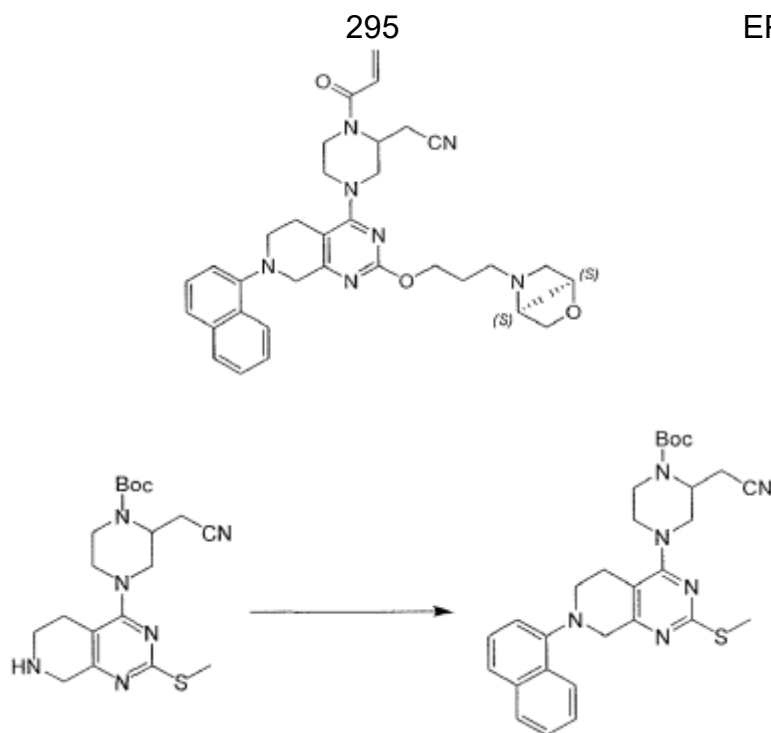
Krok C: [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,1S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (140 mg, 161 μmol) a DIEA (167 mg, 1,29 mmol, 225 ml) v DCM (2 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (30,5 mg, 242 μmol). Reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zchlazena přidávkem vody (5 ml) a vodná vrstva extrahována DCM (3×10 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn reverzní flash chromatografií (bazický stav, MeCN/ $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ ve vodě: 50 % až 80 %) za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (60 mg, 86,5 μmol , výtěžek 53,6 %). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,22–8,13 (m, 1H), 7,84–7,78 (m, 1H), 7,56–7,45 (m, 2H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,47–6,37 (m, 1H), 5,92–5,79 (m, 1H), 5,24–4,88 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 4,45–4,36 (m, 3H), 4,31–4,20 (m, 2H), 4,15 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,10–4,01 (m, 2H), 3,64 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 2H), 3,51 (br s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,14 (br s, 1H), 3,08–2,73 (m, 7H), 2,56 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,03–1,93 (m, 2H), 1,88 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,78–1,70 (m, 1H), 1,61 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).



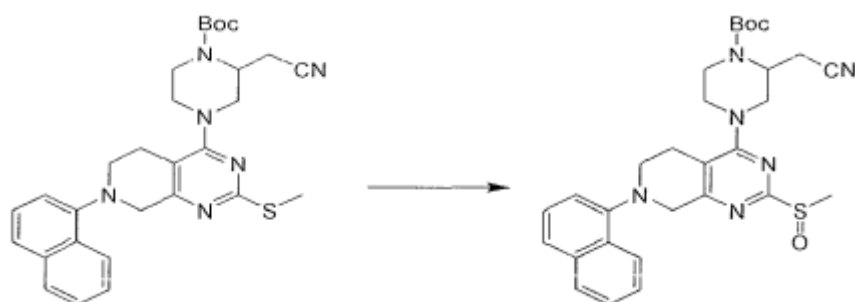
Krok D: 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (60 mg, 86,5 μmol) v THF (0,5 ml) byl přidán NaOH (2M, 600 ml). Reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs okyselena přidáním 4 kapek HCOOH (20% ve vodě) a vodná vrstva byla extrahována DCM (5×8 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μm ; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina křemičitá)-ACN]; B%: 10%–40%, 10 min.), čímž byl získán 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (19,8 mg, 28,3 μmol , výtěžek 32,8 %, čistota 93,8 %, sůl kyseliny mravenčí) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 610,5 [M+H]⁺.

Příklad 154

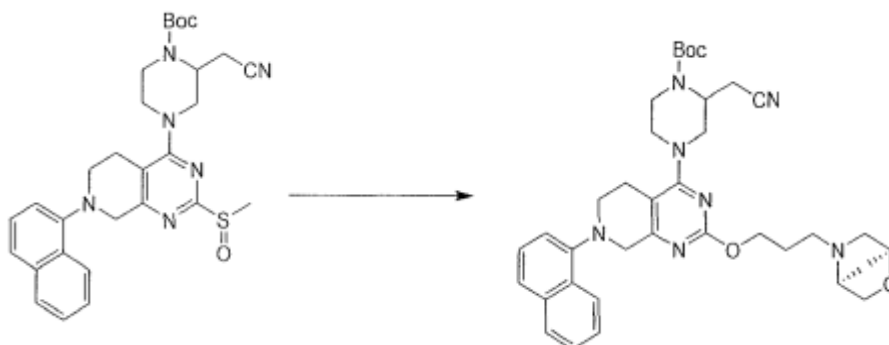
2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



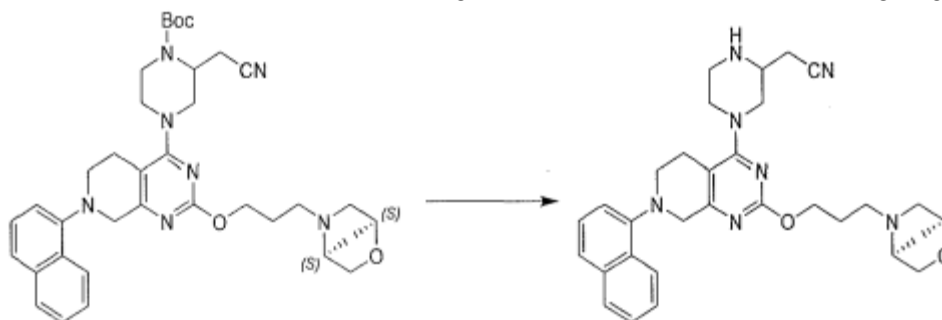
Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (3 g, 7,42 mmol), 1-bromnaftalenu (3,07 g, 14,8 mmol, 2,06 ml) a Cs₂CO₃ (7,25 g, 22,2 mmol) v toluenu (60 ml) byl přidán XPhos Pd g. 3 (628 mg, 742 μmol) v atmosféře N₂ a suspenze byla odplyněna ve vakuu a několikrát probublána N₂. Směs byla zahřáta na 70 °C a míchána při 70 °C po dobu 10 hodin. Vzniklá směs byla zfiltrována a filtrační koláč byl promyt EtOAc (3×20 ml). Kombinované organické látky byly zkoncentrovány při sníženém tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 50 : 1 do 3 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (3,55 g, 6,02 mmol, výtěžek 81,2 %, čistota 90,0 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS *m/z* 531,4 [M+H]⁺.



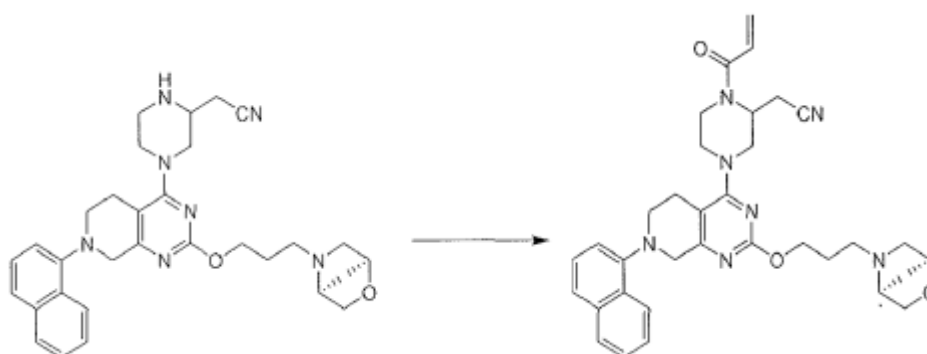
Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,95 g, 5,56 mmol) v DCM (60 ml) byla přidána *m*-CPBA (1,13 g, 5,56 mmol, čistota 85,0 %) při 0 °C a roztok byl míchán při 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zchlazena přidávkem nasyceného Na₂S₂O₃ (20 ml) při 0 °C, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována EtOAc (60 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány při sníženém tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn flash kolonou na reverzní fázi (ACN/voda (0,1% kyselina mravenčí) = 100 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,7 g, 2,80 mmol, výtěžek 50,3 %, čistota 90,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 574,4 [M+H]⁺.



Krok C: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 549 μmol,) a 3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-ol (160 mg, 1,02 mmol) v toluenu (6 ml) byl přidán *t*BuONa (79,1 mg, 823 μmol). Reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EA= 3 : 1 až 0 : 1, poté EA/MeOH=50 : 1 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 249 μmol, výtěžek 45,3 %, čistota 79,6 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 640,5 [M+H]⁺.



Krok D: 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: Reakční směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 313 μ mol) v TFA (770 mg, 6,75 mmol, 500 μ l) byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (271 mg, surový) jako hnědého oleje.

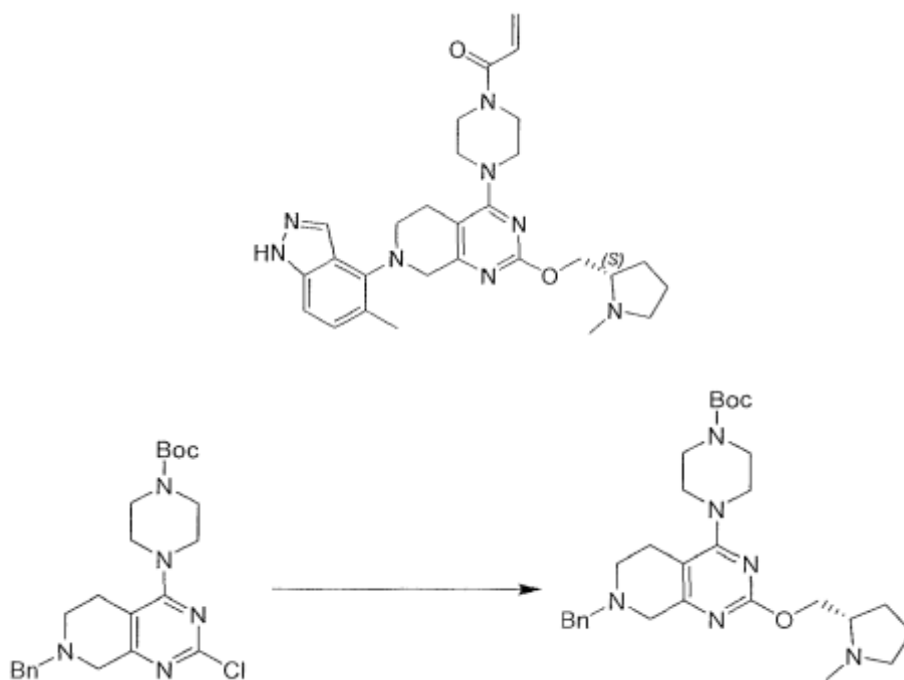


Krok E: 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (271 mg, 502 μ mol) a DIEA (323 mg, 2,50 mmol, 0,435 ml) v DCM (6 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (60 mg, 476 μ mol) při 0 °C a reakční směs byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním kapky vody a přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=3 : 1 až 0 : 1) a poté prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 33%–63%, 12 min.) za vzniku 2-

[4-[7-(1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (23,8 mg, 40,0 μ mol, výtěžek 7,97 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 594,5 $[M+H]^+$.

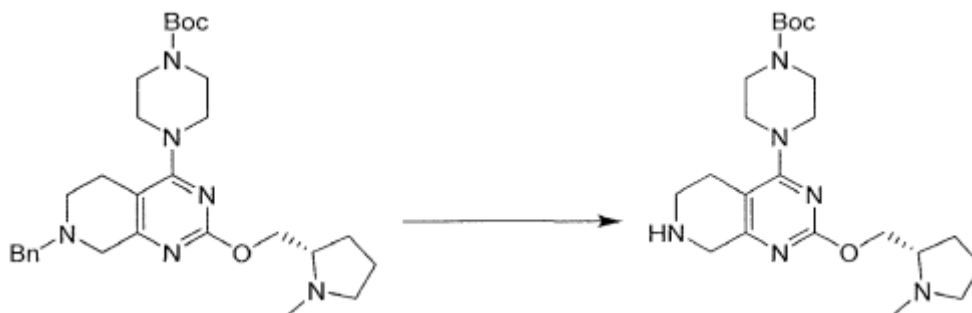
Příklad 155

(*S*)-1-(4-(7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

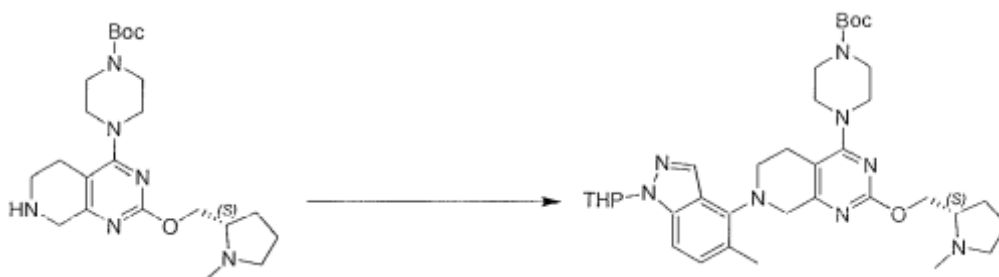


Krok A: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Ke směsi [[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (4,15 g, 36,0 mmol, 4,28 ml) v THF (100 ml) byl při 0 °C po částech přidán NaH (2,16 g, 54,06 mmol, čistota 60 %). Po 1 hodině míchání při 0 °C byl přidán roztok *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin -4-yl)piperazin-1-karboxylátu (8,0 g, 18,02 mmol) v THF (60 ml) a směs byla míchána při 70 °C po dobu 11 hodin. Po dokončení byla reakční směs přelita do vodného roztoku NH₄Cl (160 ml) a vodná vrstva extrahována EtOAc (2×100 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3/1 až ethylacetát/methanol=10 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (4,9 g, 8,70 mmol, výtěžek 48,3 %, čistota 92,8 %) jako šedé pevné látky. ES+APCI MS m/z 523,2 $[M+H]^+$.

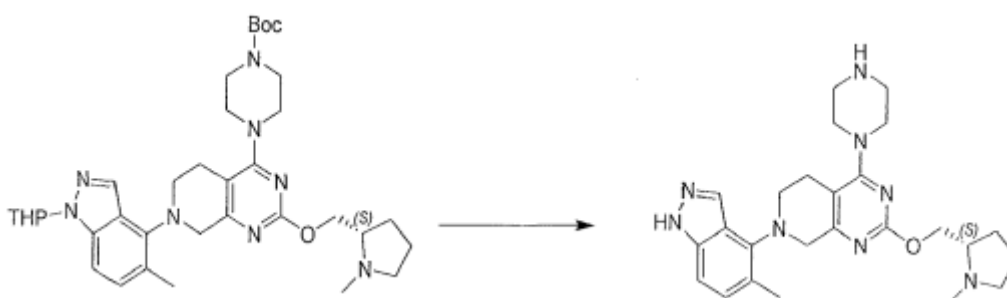


Krok B: *tert*-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,20 g, 4,21 mmol) v MeOH (30 ml) byl přidán Pd(OH)₂/C (700 mg, čistota 10 %) a směs byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂, a reakce byla míchána při 40 °C po dobu 12 hodin v atmosféře H₂ (15 psi). Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celit a filtrát byl zkoncentrován za vzniku *tert*-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,80 g, 4,02 mmol, výtěžek 95,6 %, čistota 96,7 %) ve formě černé pevné látky. ES+APCI MS m/z 433,1 $[M+H]^+$.

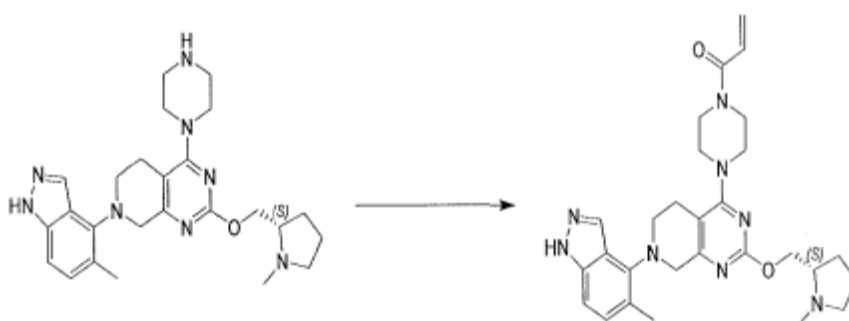


Krok C: *tert*-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *tert*-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 462 μ mol) a 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (204 mg, 694 μ mol) v toluenu (4 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (63,5 mg, 69,4 μ mol), RuPhos (43,2 mg, 92,5 μ mol) a Cs₂CO₃ (301 mg, 925 μ mol) a směs byla míchána při 110 °C

po dobu 12 hodin v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs rozdělena mezi vodu (10 ml) a EtOAc a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla následně extrahována EtOAc (2×10 ml) a kombinované organické látky byly vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát=5/1 až ethylacetát/MeOH=10/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 310 μ mol, výtěžek 67,1 %, čistota 83,6 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 647,6 $[M+H]^+$.



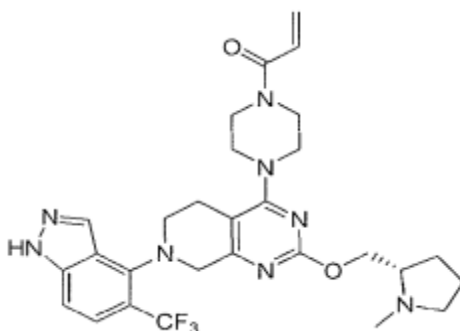
Krok D: 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin: Ke směsi *tert*-butyl 4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 310 μ mol) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1 ml) a směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (250 mg, 309 μ mol, výtěžek 83,4 %, čistota 85,5 %, 2 TFA) jako hnědé pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 463,4 $[M+H]^+$.



Krok E: 1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on:
 Ke směsi 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (250 mg, 362 μ mol, 2 TFA) v DCM (2 ml) byl přidán DIEA (702 mg, 5,43 mmol, 946 μ l) a směs byla ochlazena na -50 °C. Prop-2-enoylprop-2-enoát (36,5 mg, 289 μ mol) byl přidán po částech do reakce při -50 °C a směs byla míchána při -50 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem MeOH (1 ml) a směs byla zkoncentrována. Zbytek byl přidán do DCM (10 ml) a organické látky byly promyty H₂O (2×8 ml). Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((přístroj: gx-1; kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μ m; Stav: voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN; Začátek B: 32; Konec B: 62; Doba gradientu (min.): 12; 100%B Doba podržení (min.): 2; Průtoková rychlost (ml/min.): 25), čímž se získal 1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (48,6 mg, 92,9 μ mol, výtěžek 25,7 %, čistota 98,7 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 517,5 [M+H]⁺.

Příklad 156

(*S*)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

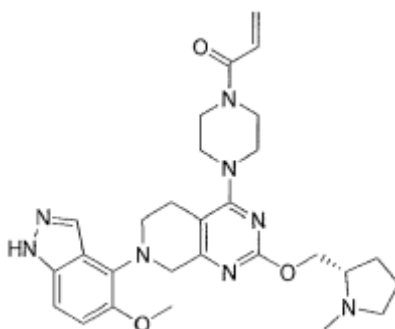


(*S*)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 155** záměnou 4-brom-1-tetrahydropyran-2-yl-5-

(trifluormethyl)indazolu (meziprodukt 60) za 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol v kroku C. ES+APCI MS m/z 571,4 [M+H]⁺.

Příklad 157

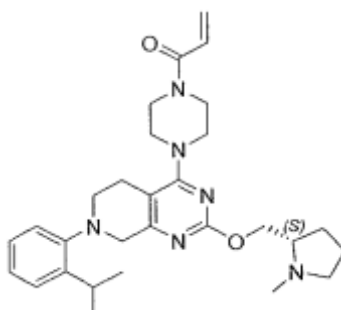
(S)-1-(4-(7-(5-methoxy-1*H*-indazol-4-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

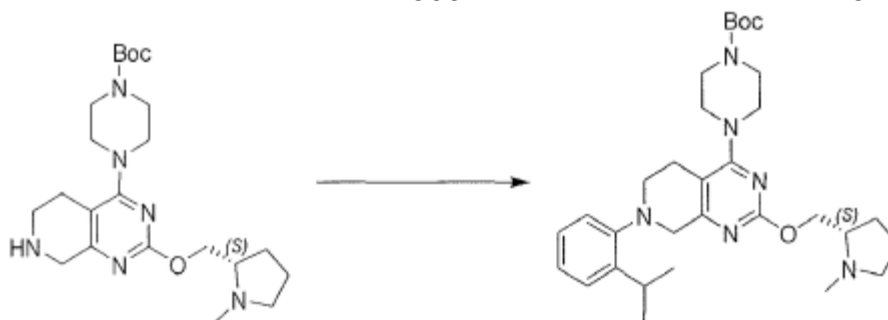


(S)-1-(4-(7-(5-methoxy-1*H*-indazol-4-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 155** záměnou 4-brom-5-methoxy-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu za 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol v kroku C. ES+APCI MS m/z 533,4 [M+H]⁺.

Příklad 158

1-[4-[7-(2-isopropylfenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



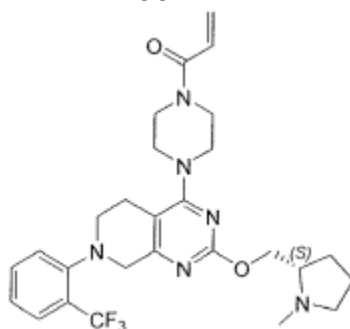


Krok A: *tert*-butyl 4-[7-(2-isopropylfenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: *tert*-butyl 4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 462 μ mol), 1-brom-2-isopropylbenzen (120 mg, 601 μ mol), Cs₂CO₃ (452 mg, 1,39 mmol) a XPhos Pd g. 3 (78,3 mg, 92,5 μ mol) v toluenu (4,00 ml) byl odplyněn s N₂ a poté zahříván na 100 °C po dobu 10 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Surový produkt byl přečištěn silikagelovou chromatografií elucí EtOAc/MeOH= 50/1 až 5/1 za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(2-isopropylfenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (84,6 mg, 134 μ mol, výtěžek 28,9 %, čistota 87,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 551,2 [M+H]⁺.

1-[4-[7-(2-isopropylfenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 155** nahrazením *tert*-butyl 4-[7-(2-isopropylfenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu za *tert*-butyl 4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát v kroku D. ES+APCI MS *m/z* 505,6 [M+H]⁺.

Příklad 159

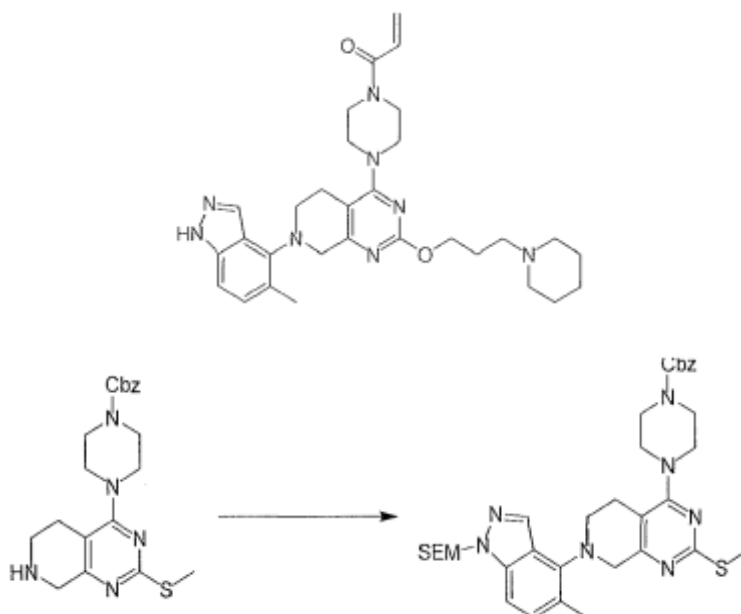
(*S*)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(S)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 155** záměnou 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu za 4-brom-5-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol v kroku C. ES+APCI MS m/z 531,5 [M+H]⁺.

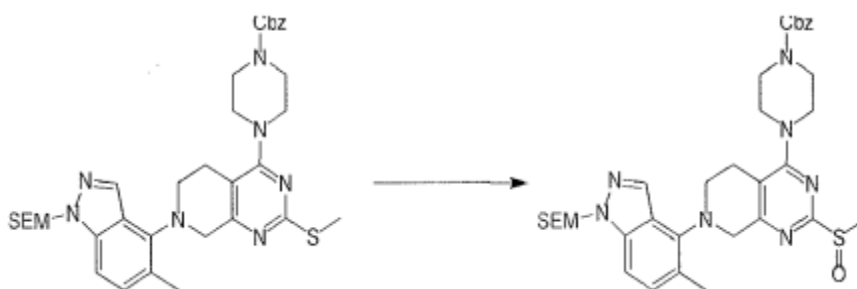
Příklad 160

1-(4-(7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

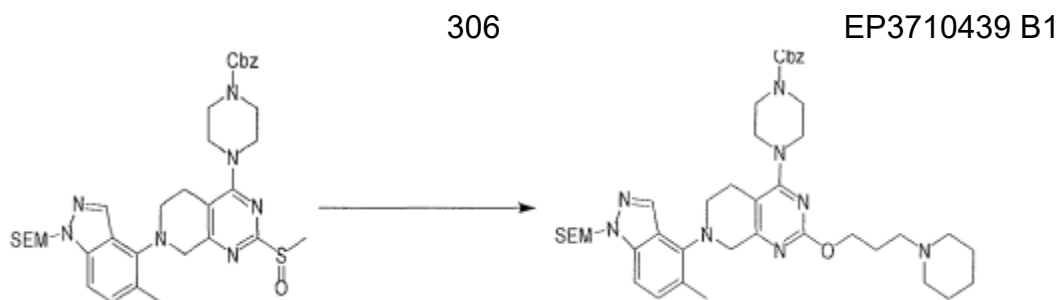


Krok A: benzyl 4-[2-methylsulfanyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d] pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (3,15 g, 7,88 mmol), 2-[(4-brom-5-methyl-indazol-1-yl)methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (3,50 g, 10,2 mmol), Cs₂CO₃ (6,42 g, 19,70 mmol), Pd₂(dba)₃ (1,08 g, 1,18 mmol) a RuPhos (735 mg,

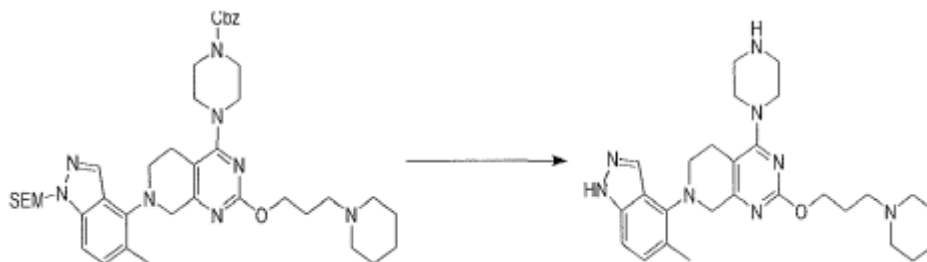
1,58 mmol) v toluenu (50 ml) byla 3krát odplyněna s N₂ a směs byla míchána při 90 °C po dobu 10 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přidáním vody (100 ml) a vodná vrstva extrahována ethylacetátem (3×100 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií za použití 1→33% EtOAc/petroletheru za vzniku benzyl 4-[2-methylsulfanyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,30 g, 2,93 mmol, výtěžek 37,1 %). ES+APCI MS m/z 660,3 [M+H]⁺.



Krok B: benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilyl ethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K míchanému roztoku benzyl 4-[2-methylsulfanyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,30 g, 3,49 mmol) v DCM (20 ml) byla při 0 °C přidána m-CPBA (601 mg, 3,49 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přidávkem Na₂S₂O₃ (10 ml) při 0 °C a poté zředěna vodou (100 ml) a vodná vrstva byla extrahována DCM (200 ml). Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií s použitím 1→10% MeOH/DCM jako eluentu za vzniku benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilyl ethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,00 g, 2,84 mmol, výtěžek 81,4 %). ES+APCI MS m/z 676,3 [M+H]⁺.

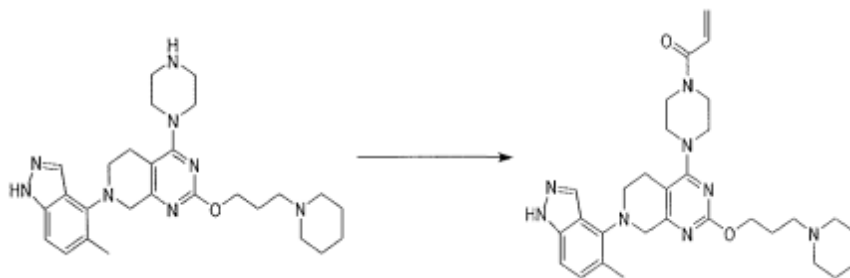


Krok C: benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-[3-(1-piperidyl)propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 739 μmol) a 3-(1-piperidyl)propan-1-olu (211 mg, 1,48 mmol) v THF (10 ml) byl po částech přidán t-BuONa (213 mg, 2,22 mmol) a směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Směs byla ochlazena na 0 °C a byla přidána HCl(2M) až do pH ~ 7. Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi za použití vody 5→95 % 0,5% TFA/voda/acetonitril jako eluentu za vzniku benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-[3-(1-piperidyl)propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 385 μmol , výtěžek 52,1 %). ES+APCI MS m/z 755,4 [M+H]⁺.



Krok D: 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin: K roztoku benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl) indazol-4-yl]-2-[3-(1-piperidyl)propoxy]-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 397 μmol) v MeOH (20 ml) byla přidána HCl/MeOH (4M, 1,99 ml) a Pd(OH)₂ (200 mg, čistota 10 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-

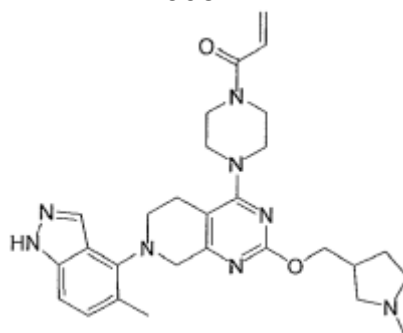
(piperazin-1-yl)-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidinu (250 mg, 360 μ mol, výtěžek 90,7 %).



Krok E: 1-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[3-(1-piperidyl)propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-2-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidinu (250 mg, 360 μ mol, 2 HCl) a DIEA (465 mg, 3,60 mmol, 629 ml) v DCM (8,00 ml) byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (36,3 mg, 288 μ mol) v DCM (2,00 ml) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ v atmosféře dusíku a reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla zchlazena přidávkem NaHCO_3 (500 μ l) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté zředěna vodou (10 ml) a vodná vrstva byla extrahována DCM (10 ml). Organické látky byly vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , DCM/MeOH 1/0 až 5/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 8%–28%, 10 min.), čímž vznikne 1-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[3-(1-piperidyl)propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (16,0 mg, 29,1 μ mol, výtěžek 8,07 %). ES+APCI MS m/z 545,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 161

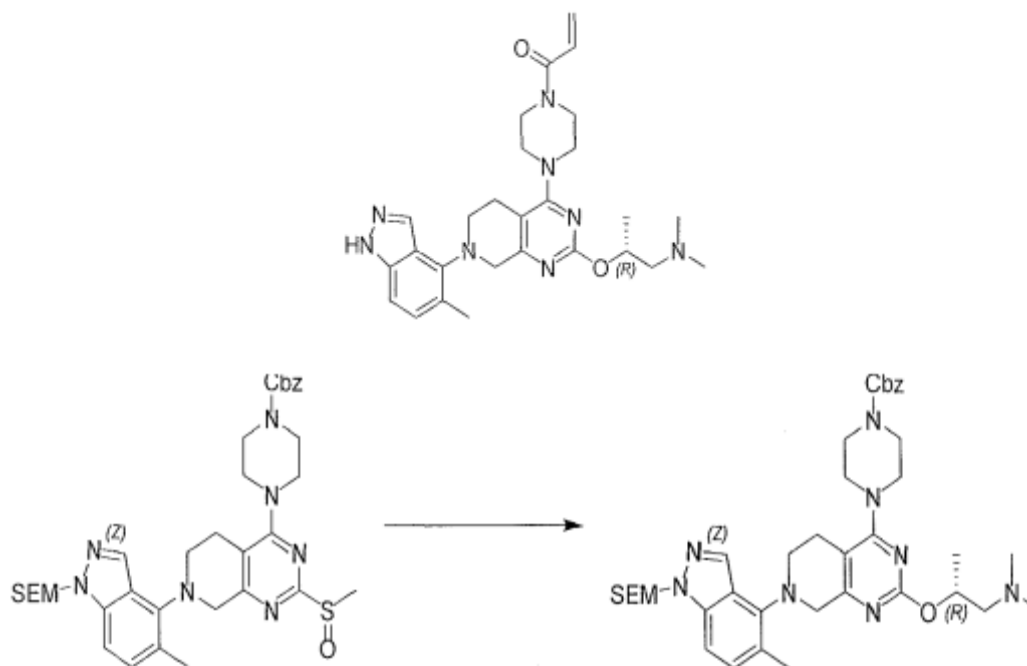
1-[4-[7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[(1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 160** nahrazením (1-methylpyrrolidin-3-yl)methanolu za 3-(1-piperidyl)propan-1-ol v kroku C. ES+APCI MS m/z 517,4 [M+H]⁺.

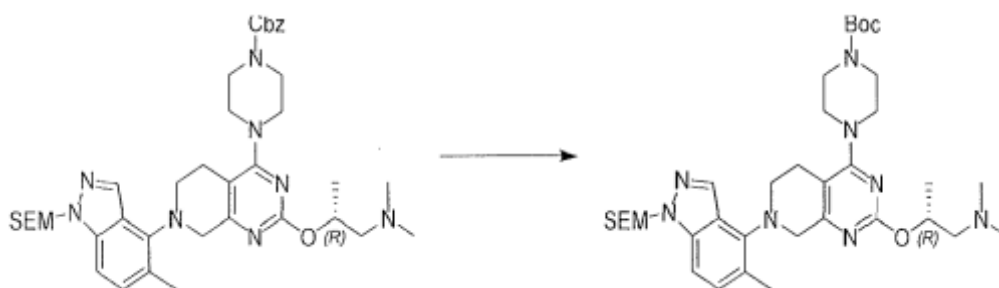
Příklad 162

1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

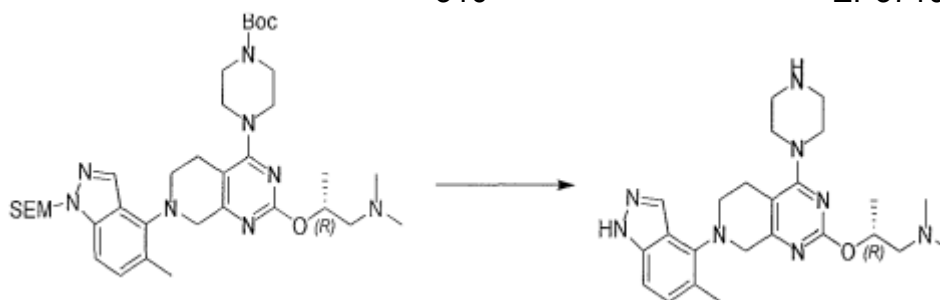


Krok A: benzyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs (2*R*)-1-(dimethylamino)propan-2-olu (183 mg, 1,78 mmol) (8,00 ml), benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-

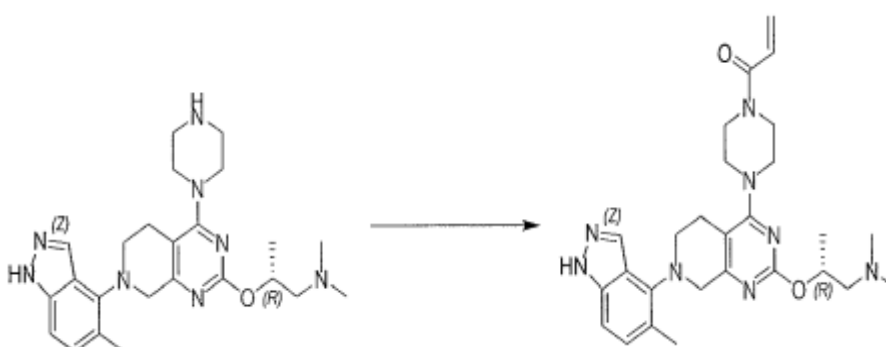
yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 592 μmol) a NaOtBu (114 mg, 1,18 mmol) v toluenu byla míchána při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií přes Al_2O_3 (petrolether/ethylacetát 10/1 až 0/1) za vzniku benzyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (280 mg, 352 μmol). ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,08 (s, 1H), 7,46–7,39 (m, 5H), 7,38–7,33 (m, 2H), 5,76 (s, 2H), 5,43–5,33 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,72–3,67 (m, 4H), 3,64–3,56 (m, 4H), 3,55–3,47 (m, 4H), 2,87–2,80 (m, 2H), 2,74 (dd, J = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,47–2,40 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98–0,92 (m, 2H), 0,00 (s, 9H).



Krok B: *tert*-butyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 280 μmol) a $(\text{Boc})_2\text{O}$ (122 mg, 559 μmol , 129 μl) v MeOH (6,00 ml) byl přidán 10% Pd/C (80 mg) v atmosféře N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v atmosféře H_2 (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny a 35 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zfiltrována a filtrát zkoncentrován ve vakuu za vzniku směsi *tert*-butyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu a (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-aminu (110 mg). ES+APCI MS m/z 681,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

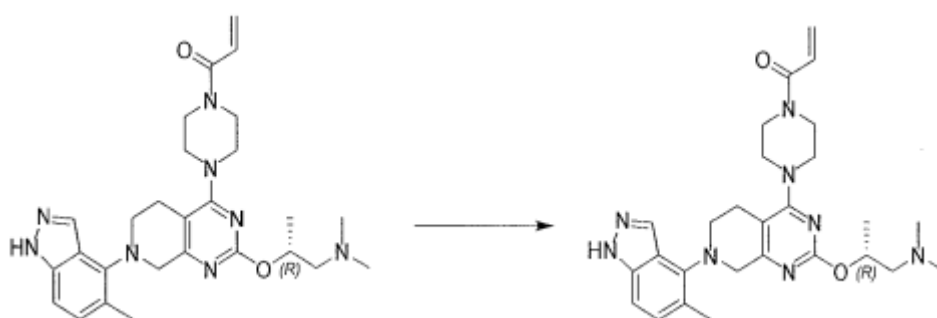


Krok C: (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-amin: (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-amine (TFA) a [4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methyl-indazol-1-yl]methanol. Roztok 110 mg směsi *tert*-butyl 4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu a (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-aminu v TFA (3,08 g, 27,0 mmol) byla míchána při 30 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 260 mg směsi (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-aminu a [4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-5-methyl-indazol-1-yl]methanolu. ES+APCI MS *m/z* 451,3 [M+H]⁺.



Krok D: 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 260 mg směsi (2*R*)-*N,N*-dimethyl-2-[[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propan-1-amine a [4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-

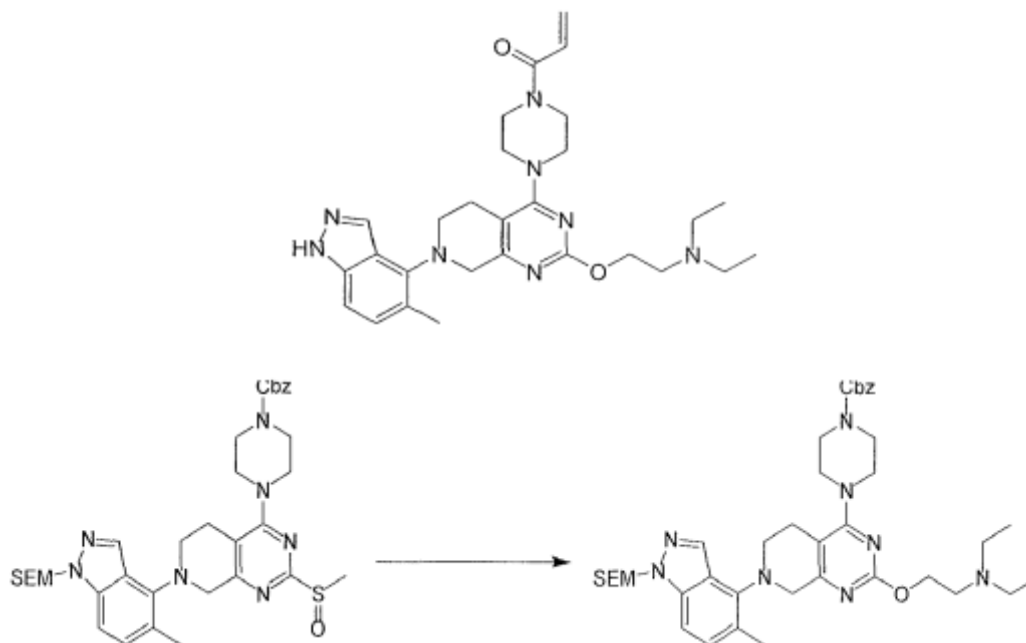
d]pyrimidin-7-yl]-5-methyl-indazol-1-yl]methanolu v DCM (1,00 ml) ochlazeném na -50 °C byl po kapkách přidán DIEA (594 mg, 4,59 mmol), následovaný prop-2-enylprop-2-enoátem (18,0 mg, 143 μmol) a směs byla míchána při teplotě -50 °C až -40 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 100 mg směsi 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu a 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[1-(hydroxymethyl)-5-methyl-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu. ES+APCI MS *m/z* 505,4 [M+H]⁺.



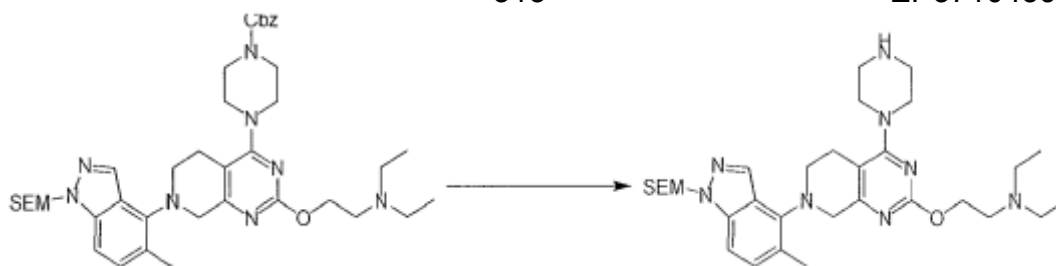
Krok E: 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Do směsi 100 mg 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-*methyl-1H-indazol-4-yl*)-6,8-*dihydro-5H-pyrido*[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu a 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-[1-(hydroxymethyl)-5-methyl-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu v THF (22 ml) a vodě (550 ml) byl přidán NaOH (44,8 mg, 1,12 mmol) a směs byla míchána při 10 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (1 ml) a extrahován DCM (3×5 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25* 10 μm; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 10%–40%, 12 min.) za vzniku 1-[4-[2-[(1*R*)-2-(dimethylamino)-1-methyl-ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (16,2 mg, 29,2 μmol, čistota 99,0 %, sůl kyseliny mravenčí) jako bělavé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 505,2 [M+H]⁺.

Příklad 163

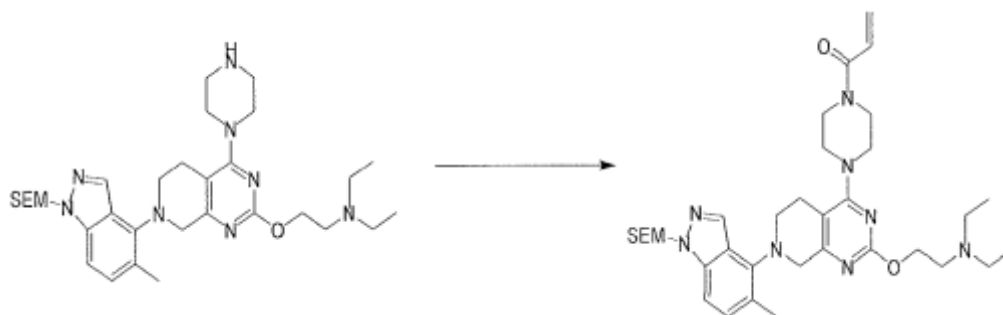
1-(4-(2-(2-(diethylamino)ethoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: benzyl 4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 739 μmol) a 2-(diethylamino)ethanolu (173 mg, 1,48 mmol, 197 ml) v THF (10 ml) byl přidán t-BuONa (213 mg, 2,22 mmol) a směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Směs byla ochlazená na 0 °C a byla přidána HCl (2M) až do pH ~ 7 . Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií s použitím 0 \rightarrow 10% MeOH/DCM jako eluentu za vzniku nečistého materiálu, který byl dále přečištěn chromatografií na reverzní fázi za vzniku benzyl 4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (220 mg, 295 μmol , výtěžek 39,9 %). ES+APCI MS m/z 729,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

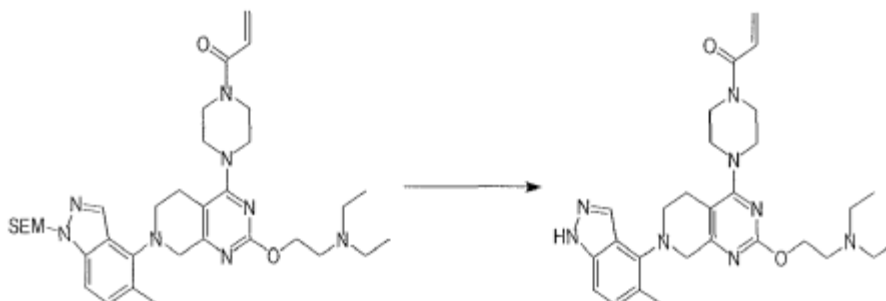


Krok B: *N,N*-diethyl-2-[[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]ethanamin: K roztoku benzyl 4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 164 μ mol) v MeOH (10 ml) byl přidán Pd(OH)₂ (99,4 mg, čistota 10 %) a HCl/MeOH (4M, 823,05 μ l) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku *N,N*-diethyl-2-[[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]ethanaminu (105 mg, 157,24 μ mol). ES+APCI MS *m/z* 595,4 [M+H]⁺.



Krok C: 1-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi *N,N*-diethyl-2-[[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilyl ethoxymethyl)indazol-4-yl]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]ethanaminu (105 mg, 158 μ mol, 2 HCl) a DIEA (204 mg, 1,58 mmol, 276 ml) v DCM (8 ml) při -40 °C byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (15,9 mg, 126,4 μ mol) v DCM (2 ml) v atmosféře dusíku a reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla zchlazena přidavkem NaHCO₃ (500 ml) při -40 °C a poté zředěna vodou (10 ml). Vodná vrstva byla extrahována DCM (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn

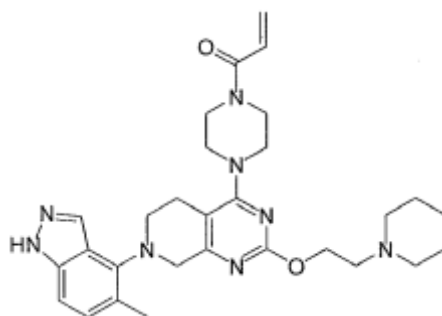
kolonovou chromatografií s použitím 0→20% MeOH/DCM jako eluentu za vzniku 1-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (60,0 mg, 71,2 μmol, výtěžek 45,0 %). ES+APCI MS m/z 649,3 [M+H]⁺.

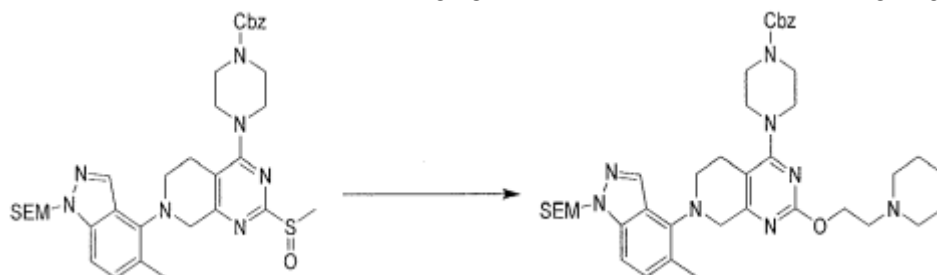


Krok D: 1-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (50 mg, 77,0 μmol) v DCM (500 μl) byla přidána TFA (175 mg, 1,54 mmol, 114 μl). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 32%–62%, 12 min.) za vzniku 1-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (16,0 mg, 30,2 μmol, výtěžek 39,2 %). ES+APCI MS m/z 519,3 [M+H]⁺.

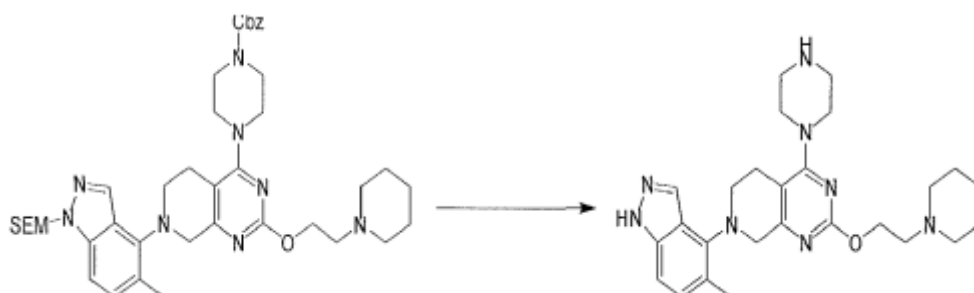
Příklad 164

1-(4-(7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)ethanon

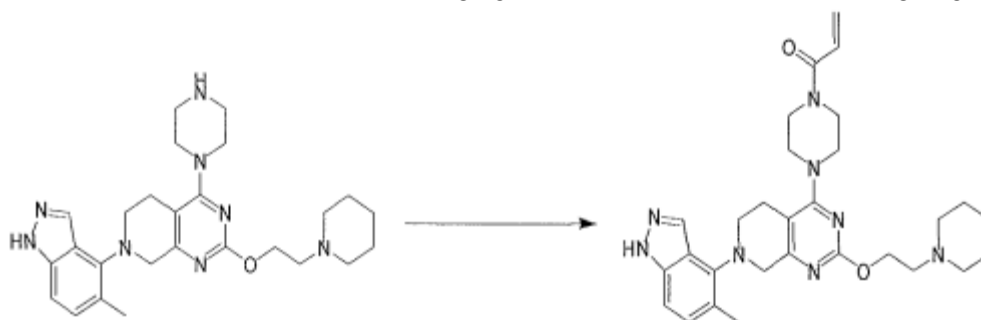




Krok A: benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-[2-methylsulfinyl-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 739 μmol) a 2-(1-piperidyl)ethanolu (191 mg, 1 48 mmol, 197 ml) v toluenu (20 ml) byl přidán *t*-BuONa (213 mg, 2,22 mmol). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Směs byla ochlazená na 0 °C a byla přidána HCl (2M) až do pH ~ 7. Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií s použitím 0→10% MeOH/DCM jako eluentu za vzniku benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 404 μmol , výtěžek 54,7 %). ES+APCI MS m/z 741,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



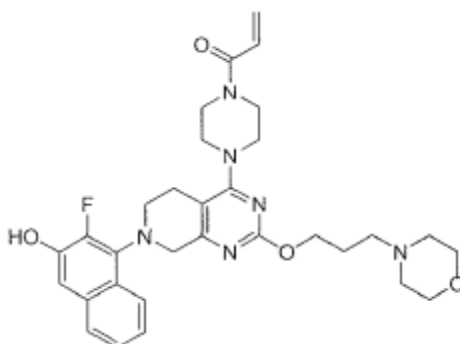
Krok B: 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin: Roztok benzyl 4-[7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl) indazol-4-yl]-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 337 μmol) v TFA (10 ml) byl míchán při 80 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (200 mg, 283 μmol , výtěžek 84,1 %). ES+APCI MS m/z 477,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

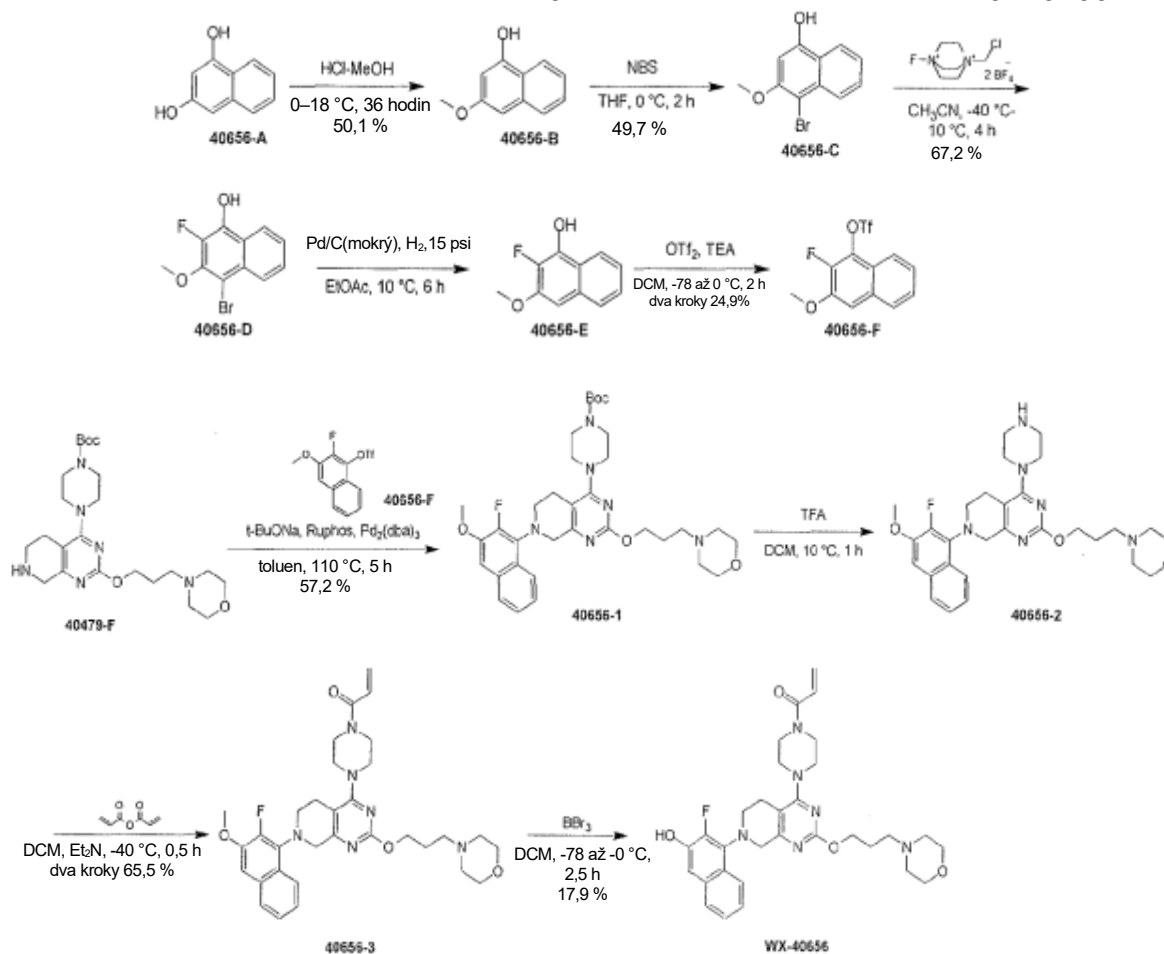


Krok C: 1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-piperazin-1-yl-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (200 mg, 283 μmol , 2 TFA) a DIEA (366 mg, 2,84 mmol, 495 ml) v DCM (8 ml) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (28,6 mg, 227 μmol) DCM (2 ml) v atmosféře dusíku a reakce byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla zchlazena přidávkem NaHCO_3 (500 ml) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté zředěna vodou (10 ml) a DCM (10 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 30%–60%, 12 min.). 1-[4-[7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (6,00 mg, 11,1 μmol , výtěžek 3,94 %, čistota 99,0 %). ES+APCI MS m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 165

1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on





Krok A: 3-methoxynaftalen-1-ol: K roztoku naftalen-1,3-diolu (20 g, 125 mmol) v MeOH (150 ml) byla při 0 °C přidána HCl/MeOH (4M, 250 ml). Směs byla zahřáta na 18 °C a míchána 36 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií přes silikagel (petrolether/ethylacetát 100/1 až 1/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 3-methoxynaftalen-1-olu (11 g, 62,5 mmol, výtěžek 50,1 %, čistota 99 %) ve formě světle žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 175,1 [M+H]⁺.

Krok B: 4-brom-3-methoxy-naftalen-1-ol: K roztoku 3-methoxynaftalen-1-olu (0,50 g, 2,87 mmol) v THF (10 ml) byl při 0 °C přidán roztok NBS (562 mg, 3,16 mmol) v THF (3,00 ml). Po míchání při 0 °C po dobu 2 hodin byla směs zkoncentrována ve vakuu, zředěna H₂O (5 ml), extrahována dichlormethanem (3×10 ml). Kombinované extrakty byly promyty nasyceným chloridem sodným (1×20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/etheracetát = 3/1) za vzniku 4-

brom-3-methoxy-naftalen-1-olu (0,43 g, 1,43 mmol, výtěžek 49,7 %) ve formě žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 253 [M+H]⁺.

Krok C: 4-brom-2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-ol: K roztoku 4-brom-3-methoxy-naftalen-1-olu (4,00 g, 15,8 mmol) v acetonitrilu (20 ml) byl přidán roztok 1-(chlormethyl)-4-fluor-1,4-diazoniabicyklo[2,2,2]oktan;ditetrafluorboranu (6,72 g, 19,0 mmol) v acetonitrilu (20 ml) při -40 °C. Po míchání při -40 °C po dobu 1 hodiny a 10 °C po dobu 3 hodin byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/etheracetát = 3/1) za vzniku 4-brom-2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-olu (4,00 g, 10,6 mmol, výtěžek 67,2 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 271,0 [M+H]⁺.

Krok D: 2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-ol: Směs 4-brom-2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-olu (2,00 g, 7,38 mmol) a 10% Pd/C (0,01 g) v ethylacetátu (20 ml) byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře H₂ při tlaku 15 psi. Směs byla zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-olu (1,60 g, surový) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 193,0 [M+H]⁺.

Krok E: (2-fluor-3-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonát: K roztoku 2-fluor-3-methoxy-naftalen-1-olu (1,60 g, surový) a TEA (1,85 g, 18,3 mmol, 2,55 ml) v dichlormethanu (30 ml) byl přidáván trifluormethylsulfonyltrifluormethanosulfonát (2,35 g, 8,33 mmol, 1,37 ml) při -78 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zchlazena nasyceným chloridem amonným (30 ml), extrahována ethylacetátem (3×20 ml), promyta nasyceným chloridem sodným (1×50 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/etheracetát = 3/1) za vzniku (2-fluor-3-methoxy-1-naftyl) trifluormethanisulfonátu (1,10 g, 2,07 mmol, dvoukrokový výtěžek 24,9 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 324,9 [M+H]⁺.

Krok F: *terc*-butyl 4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs *terc*-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 865 μmol), (2-fluor-3-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (561 mg, 1,73 mmol), RuPhos (80,7 mg, 173 μmol), Pd₂(dba)₃ (79,2 mg, 86,5 μmol)

a *t*-BuONa (249 mg, 2,59 mmol) v toluenu (10 ml) byla míchána při 110 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Směs byla zředěna vodou (10 ml), extrahována octanem etheru (3×10 ml). Extrakty byly promyty nasyceným chloridem sodným (1×20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrvány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí flash chromatografie na reverzní fázi [voda (0,1 % kyselina mravenčí)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,35 g, 495 μmol, výtěžek 57,2 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS *m/z* 637,1 [M+H]⁺.

Krok G: 4-[3-[[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin: Směs *tert*-butyl 4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 628 μmol) a TFA (1,07 g, 9,42 mmol, 698 μl) v dichlormethanu (0,70 ml) byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-[3-[[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (0,41 g, surový, TFA) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS *m/z* 537,5 [M+H]⁺.

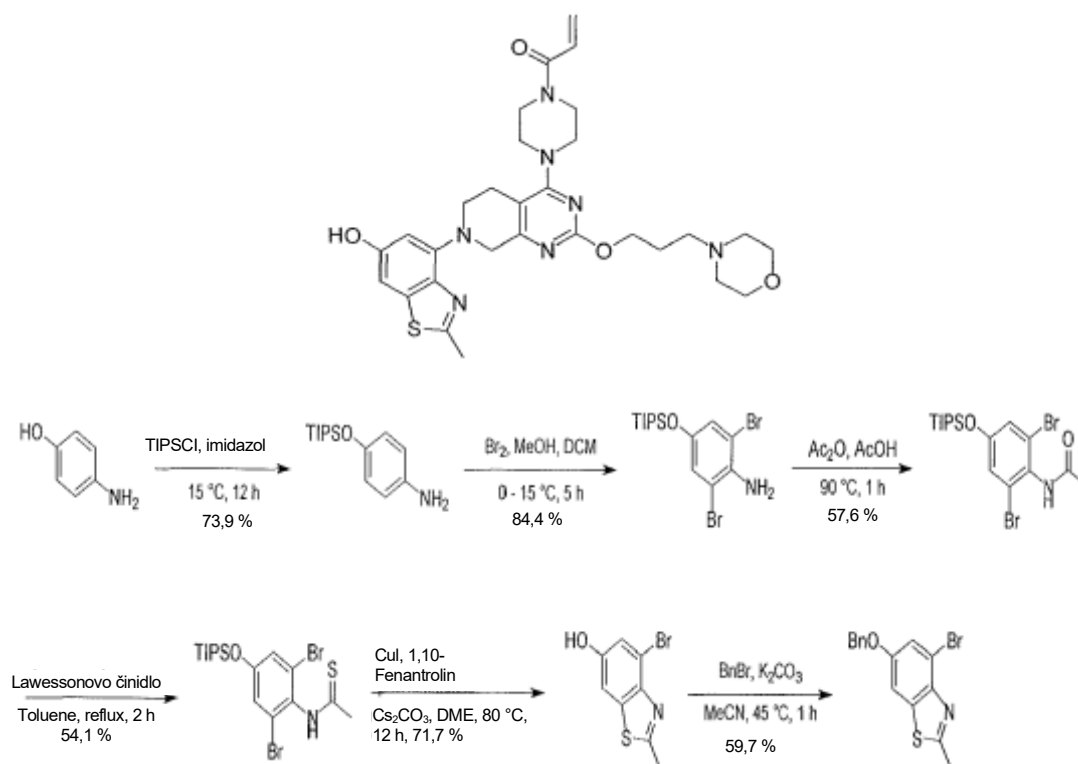
Krok H: 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[3-[[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (0,41 g, surový, sůl TFA) a TEA (635 mg, 6,27 mmol, 873 ml) v dichlormethanu (5,0 ml) byl při -40 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (79,1 mg, 627 μmol). Po míchání při -40 °C po dobu 0,5 h byla směs zchlazena methanolem (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methanol = 10/1) za vzniku 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (0,25 g, 411 μmol, dvoukrokový výtěžek 65,5 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS *m/z* 591,0 [M+H]⁺.

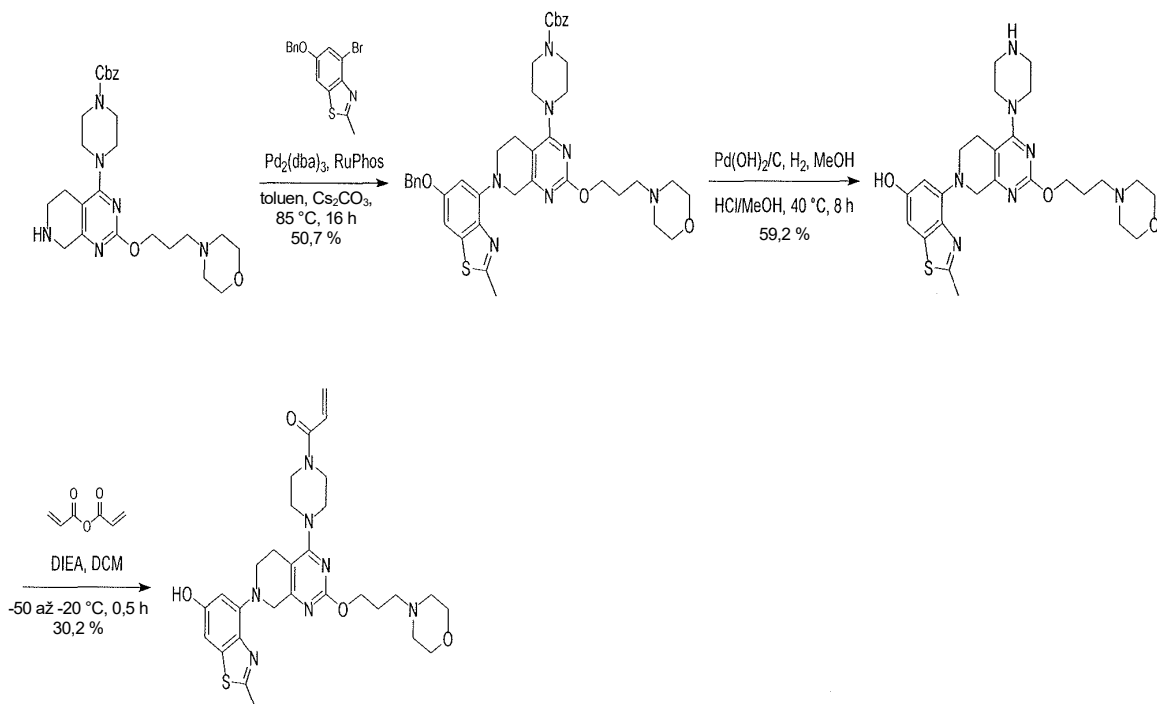
Krok I: 1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (0,20 g, 339 μmol) v dichlormethanu

(4,00 ml) byl přidáván BBr_3 (424 mg, 1,69 mmol, 163 μl) při -78°C po dobu 0,5 hodiny a roztok byl míchán při 0°C po dobu 2 hodin. Směs byla zchlazena nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5 ml) při -78°C a míchána při 0°C po dobu 0,5 h. Směs byla extrahována dichlormethanem (3×10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 $150 \times 25 \times 10 \mu\text{m}$; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 13%–45%, 7 min.) za vzniku 1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (35,2 mg, 60,8 μmol , výtěžek 17,9 %, čistota 99,4 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 577,0[M+H]⁺.

Příklad 166

1-[4-[7-(6-hydroxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on





Krok A: 4-triisopropylsilyloxyanilin: K roztoku 4-aminofenolu (5,00 g, 45,8 mmol, 7,14 ml) v DCM (50,0 ml) byl přidán imidazol (4,06 g, 59,6 mmol). TIPSCI (13,3 g, 68,7 mmol, 14,7 ml) byl ke směsi přidán po kapkách. Směs byla míchána při $15\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn automatickým systémem flash chromatografie (PE/EA 100/1 až 3/1) za vzniku 4-triisopropylsilyloxyanilinu (9,46 g, 33,9 mmol, výtěžek 73,9 %, čistota 95,0 %) jako černého oleje.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) $\delta = 6,74\text{--}6,71$ (m, 1H), $6,71\text{--}6,69$ (m, 1H), $6,60\text{--}6,58$ (m, 1H), $6,58\text{--}6,55$ (m, 1H), $3,66\text{--}2,98$ (m, 2H), $1,28\text{--}1,16$ (m, 3H), $1,11\text{--}1,06$ (m, 18H)

Krok B: 2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-anilin: K roztoku 4-triisopropylsilyloxyanilinu (7,30 g, 27,5 mmol) v DCM (73,0 ml) a MeOH (73,0 ml) byl přidán Br_2 (11,0 g, 68,8 mmol, 3,55 ml) v DCM (5 ml) po kapkách při $0\text{ }^\circ\text{C}$. Směs byla míchána při $15\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 5 hodin. Po dokončení byla směs zředěna roztokem siřičitanu sodného (60 ml) a extrahována DCM (3×200 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (PE/EA 50/1 až 1/1) za vzniku 2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-anilinu

(10,8 g, 23,2 mmol, výtěžek 84,4 %, čistota 90,8 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 423,9[M+H]⁺.

Krok C: *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)acetamid: K roztoku 2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-anilinu (10,4 g, 24,6 mmol) a CH₃COOH (52 ml) byl přidán acetanhydrid (10,9 g, 107 mmol, 10 ml). Reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byly přidány voda (100 ml) a DCM (200 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována DCM (2×100 ml). Kombinované extrakty byly promyty 5 % Na₂CO₃ (80 ml), promyty solankou (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (PE/EA 50/1 až 1/1) za vzniku *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)acetamidu (7,32 g, 14,2 mmol, výtěžek 57,6 %, čistota 90,0 %) jako hnědé pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,16 (s, 1H), 7,11 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,28–1,24 (m, 3H), 1,12–1,09 (m, 18H).

Krok D: *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)thioacetamid: K roztoku *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)acetamidu (7,22 g, 15,5 mmol) v toluenu (116 ml) bylo přidáno Lawessonovo reakční činidlo (3,14 g, 7,76 mmol). Směs se zahřívala na 110 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (PE/EA 100/1 až 1/1) za vzniku *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)thioacetamid (5,41 g, 8,40 mmol, výtěžek 54,1 %, čistota 74,7 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 481,9[M+H]⁺.

Krok E: 4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazol-6-ol: CuI (94,2 mg, 494 μ mol) byl přidán do roztoku *N*-(2,6-dibrom-4-triisopropylsilyloxy-fenyl)thioacetamidu (2,38 g, 4,94 mmol), 1,10-fenantrolinu (134 mg, 741 μ mol) a Cs₂CO₃ (4,83 g, 14,8 mmol) v DME (48,0 ml). Poté byla reakční směs míchána při 80 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (PE/EA 50/1 až 0/1) za vzniku 4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazol-6-olu (1,33 g, 3,54 mmol, výtěžek 71,7 %, čistota 65,0 %) jako hnědého oleje.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 7,33 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,40–3,33 (m, 1H), 2,72 (s, 3H).

Krok F: 6-benzyloxy-4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazol: Ke směsi 4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazol-6-olu (1,28 g, 5,24 mmol) a K_2CO_3 (2,17 g, 15,72 mmol) v ACN (26,0 ml) byl přidán BnBr (988 mg, 5,76 mmol, 685 μ l). Reakční směs byla míchána při 45 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (PE/EA 200/1 až 10/1) za vzniku 6-benzyloxy-4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazolu (1,10 g, 3,13 mmol, výtěžek 59,7 %, čistota 95,0 %) jako světle žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 336,2 [M+H]⁺.

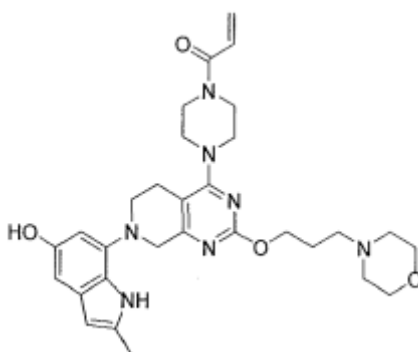
Krok G: benzyl 4-[7-(6-benzyloxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Benzyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 805 μ mol), 6-benzyloxy-4-brom-2-methyl-1,3-benzothiazol (323 mg, 967 μ mol), RuPhos (75,2 mg, 161 μ mol), Cs_2CO_3 (787 mg, 2,42 mmol) a $Pd_2(dba)_3$ (73,8 mg, 80,6 μ mol) v toluenu (16 ml) byly míchány při 85 °C po dobu 16 hodin v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií přes Al_2O_3 (PE/EA 10/1 až 0/1) za vzniku benzyl 4-[7-(6-benzyloxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (340 mg, 408 μ mol, výtěžek 50,7 %, čistota 90,0 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 750,5[M+H]⁺.

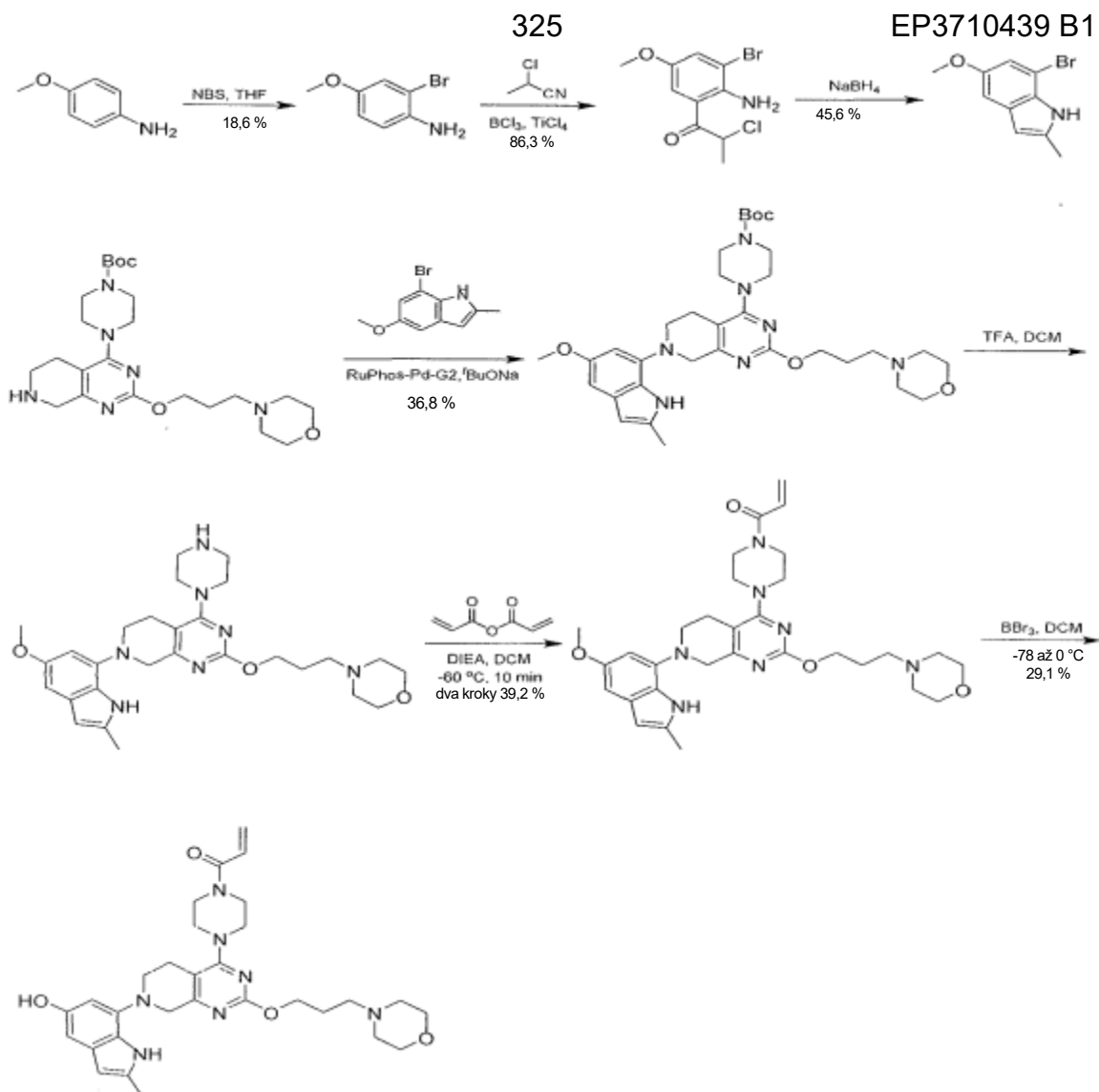
Krok H: 2-methyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-benzothiazol-6-ol: K roztoku benzyl 4-[7-(6-benzyloxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (160 mg, 213 μ mol) v MeOH (4 ml) byl přidán HCl/MeOH (4M, 533 μ l), následovaný $Pd(OH)_2/C$ (80 mg, 533 μ mol) v atmosféře N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v atmosféře H_2 (15 psi) při 40 °C po dobu 8 hodin. Po dokončení reakce byla reakční směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 2-methyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-benzothiazol-6-olu (110 mg, 126 μ mol, výtěžek 59,2 %, čistota 68,7 %, 2 HCl) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 526,2[M+H]⁺.

Krok I: 1-[4-[7-(6-hydroxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 2-methyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-benzothiazol-6-olu (110 mg, 184 μmol , 2 HCl) a DIEA(143 mg, 1,10 mmol, 193 ml) v DCM (2,00 ml) byl při $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (18,5 mg, 147 μmol). Směs byla míchána při teplotě -40 až $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Po dokončení byla směs zchlazena MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (2 ml) a extrahován DCM (3 \times 6 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií přes Al_2O_3 (DCM/MeOH 20/1 až 10/1), prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 21%–51%, 12 min.) za vzniku 1-[4-[7-(6-hydroxy-2-methyl-1,3-benzothiazol-4-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (32,4 mg, 55,4 μmol , výtěžek 30,2 %, čistota 99,1 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 580,4[M+H]⁺.

Příklad 167

1-(4-(7-(5-hydroxy-2-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on





Krok A: 2-brom-4-methoxyanilin: Při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl k roztoku 4-methoxyanilinu (100 g, 812 mmol) v THF (3 l) přidán ve třech dávkách *N*-bromsukcinimid (152 g, 853 mmol) a směs byla míchána při stejné teplotě po dobu 30 min. Směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií. (petrolether/ethylacetát 15/1) za vzniku 2-brom-4-methoxyanilinu jako červeného oleje (30,58 g, výtěžek 18,6 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,01$ (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,74–6,70 (m, 2H), 3,85–3,74 (m, 2H), 3,73 (s, 3H).

Krok B: 1-(2-amino-3-brom-5-methoxyfenyl)-2-chlorpropan-1-on: K roztoku 2-brom-4-methoxyanilinu (15,0 g, 74,2 mmol) při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ v 1,1-dichlorethanu (220 ml) byl přidán trichlorid boru (1,00M, 89,1 ml), 2-chlorpropanitril (9,97 g, 111 mmol) a tetrachlorid titaničitý (16,9 g, 89,1 mmol). Směs se zahřívala při $85\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 24 hodin. Směs byla přelita do ledu a kyseliny chlorovodíkové (20 %, 300 ml) při

0 °C, zkoncentrována a zbytek byl refluxován po dobu 0,5 hodiny. Tato směs byla bazifikována při 0 °C hydroxidem sodným (nasyčený vodný roztok, 120 ml) až do dosažení pH 4 a poté extrahována ethylacetátem (2×300 ml). Kombinované organické extrakty byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny bezvodým síranem sodným a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (petrolether/ethylacetát/dichlormethan 50/1/1) za vzniku 1-(2-amino-3-brom-5-methoxyfenyl)-2-chlorpropan-1-onu jako žluté pevné látky (18,7 g, výtěžek 86,3 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,37 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,60 (br s, 2H), 5,25 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,74 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Krok C: 7-brom-5-methoxy-2-methyl-1H-indol: K roztoku 1-(2-amino-3-brom-5-methoxy-fenyl)-2-chlor-propan-1-onu (18,7 g, 64,1 mmol) v dioxanu (500 ml) a H₂O (50 ml) byl přidán NaBH₄ (2,67 g, 70,5 mmol) a tato směs byla míchána při 100 °C po dobu 15 hodin. Směs byla ochlazena, zředěna kyselinou chlorovodíkovou (aq., 0,10 M, 100 ml) a extrahována dichlormethanem (2×300 ml). Organické látky byly promyty solankou (200 ml), vysušeny bezvodým síranem sodným a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (petrolether/ethylacetát 25/1) za vzniku 7-brom-5-methoxy-2-methyl-1H-indolu ve formě žluté pevné látky (7,01 g, výtěžek 45,6 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,91 (br s, 1H), 7,03–6,91 (m, 2H), 6,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Krok D: *terc*-butyl 4-(7-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *terc*-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (275 mg, 594 μmol) a 7-brom-5-methoxy-2-methyl-1H-indolu (130 mg, 540 μmol) v 2-methyl-2-butanolu (15,0 ml) byl přidán ^tBuONa (104 mg, 1,08 mmol) a chlor(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)[2-(2-aminoethylfenyl)]adukt methyl-*t*-butyletheru palladia(II) (44,1 mg, 54,0 μmol). Tato směs byla míchána při 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (dichlormethan/methanol 10/1), čímž vznikl *terc*-butyl 4-(7-(5-methoxy-2-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát jako žlutý olej (131 mg, výtěžek 36,8 %). ES+APCI MS *m/z* 622,4[M+H]⁺.

Krok E: 4-[3-((7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-4-piperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxy]propyl]morfolin: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (131 mg, 211 μ mol) při teplotě 0 °C v dichlormethanu (10 ml) byla po kapkách přidána kyselina trifluoroctová (2,00 ml) a reakce byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 3 hodin. Směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku a zbytek byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. (126 mg surového produktu). ES+APCI MS m/z 522,4[M+H]⁺.

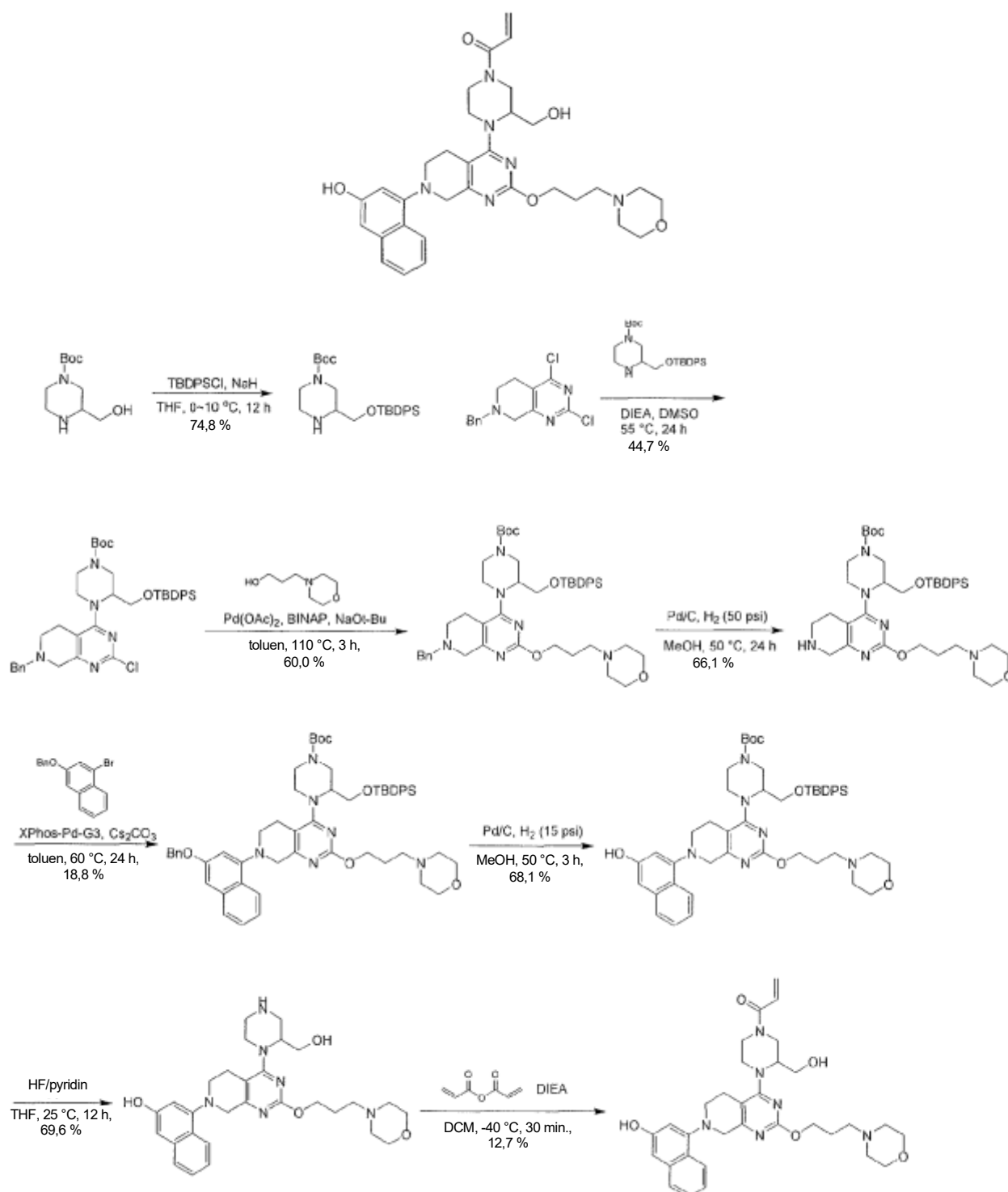
Krok F: 1-(4-(7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[3-[[7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (74 mg, 116 μ mol, sůl kyseliny trifluoroctové) při teplotě -60 °C v dichlormethanu (5 ml) byl přidán diisopropylethylamin (45,1 mg, 349 μ mol, 60,8 μ l) a směs byla míchána při stejné teplotě po dobu 10 minut. Směs byla zchlazena kyselinou citronovou (aq., 1,00 ml), extrahována dichlormethanem (2×10 ml), promyta solankou (15 ml), vysušena nad bezvodým síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC za vzniku 1-(4-(7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu jako žluté pevné látky (31 mg, výtěžek 39,2 %). ES+APCI MS m/z 576,4[M+H]⁺.

Krok G: 1-(4-(7-(5-hydroxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[7-(5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (26 mg, 45,2 μ mol) při teplotě -78 °C v dichlormethanu (5 ml) byl přidán tribromid boru (56,6 mg, 226 μ mol, 21,8 ml). Reakce se nechala zahřát na 0 °C a míchala se 12 hodin. Směs byla neutralizována NaHCO₃ (aq., 3 ml) a extrahována dichlormethanem (2×5 ml), promyta solankou (10 ml), vysušena bezvodým síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn prep-HPLC za vzniku 1-(4-(7-(5-hydroxy-2-methyl-1*H*-indol-7-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-

yl)prop-2-en-1-onu jako žluté pevné látky (8,16 mg, výtěžek 29,1 %, čistota 90,3 %).
ES+APCI MS m/z 562,5[M+H]⁺.

Příklad 168

1-(3-(hydroxymethyl)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (3,50 g, 16,2 mmol) v THF (30 ml) byl při 0 °C přidán NaH (3,24 g, 80,9 mmol, čistota 60,0 %). Po 30 minutách míchání byl v jedné dávce přidán TBDPSCI (6,67 g, 24,3 mmol, 6,23 ml). Směs byla zahřáta na 10 °C a míchána 12 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přídávkem vody při 0 °C a poté extrahována DCM (200 ml). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 1/0 až 1/2) za vzniku *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (6,34 g, 12,1 mmol, výtěžek 74,8 %, čistota 86,8 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 455,3[M+H]⁺.

Krok B: *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl] piperazin-1-karboxylátu (7,25 g, 13,9 mmol), 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (3,89 g, 13,2 mmol) a DIEA (4,27 g, 33,0 mmol, 5,77 ml) v DMSO (60 ml) byla míchána při 55 °C po dobu 24 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (300 ml) a promyta solankou (3×150 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 1/0 až 3/1) za vzniku *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (4,50 g, 5,91 mmol, výtěžek 44,7 %, čistota 93,5 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 721,3[M+H]⁺.

Krok C: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (2,00 g, 2,81 mmol), 3-morfolinopropan-1-olu (815 mg, 5,62 mmol), Pd(OAc)₂ (94,6 mg, 422 μmol), BINAP (350 mg, 562 μmol) a *t*-BuONa (674 mg, 7,03 mmol) v toluenu (30 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs zahřáta na 110 °C a míchána 3 hodiny v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH

70/1 až 20/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 1,69 mmol, výtěžek 60,0 %, čistota 92,3 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 821,4[M+H]⁺.

Krok D: *tert*-butyl 3-[[*tert*butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 1,83 mmol) v MeOH (20 ml) byl přidán Pd/C (10 %, 1,5 g) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (50 psi) při 50 °C po dobu 24 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (988 mg, 1,21 mmol, výtěžek 66,1 %, čistota 89,5 %) jako bezbarvý olej, který byl bez dalšího čištění použit přímo pro další krok. ES+APCI MS m/z 731,5[M+H]⁺.

Krok E: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (731 mg, 1,00 mmol), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (783 mg, 2,50 mmol), [2-(2-aminofenyl)fenyl]palladium(1+);dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfan;methanesulfonát (169 mg, 200 μmol), Cs₂CO₃ (815 mg, 2,50 mmol) v toluenu (15 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 60 °C po dobu 24 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha a přečištěna kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 70/1 až 30/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 188 μmol, výtěžek 18,8 %, čistota 72,3 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 963,4[M+H]⁺.

Krok F: *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 188 μmol) v MeOH (3 ml) byl přidán 10% Pd/C (0,25 g) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 50 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha za vzniku *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 128 μmol, výtěžek 68,1 %, čistota 62,0 %) jako tmavě žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo pro další krok. ES+APCI MS *m/z* 873,4[M+H]⁺.

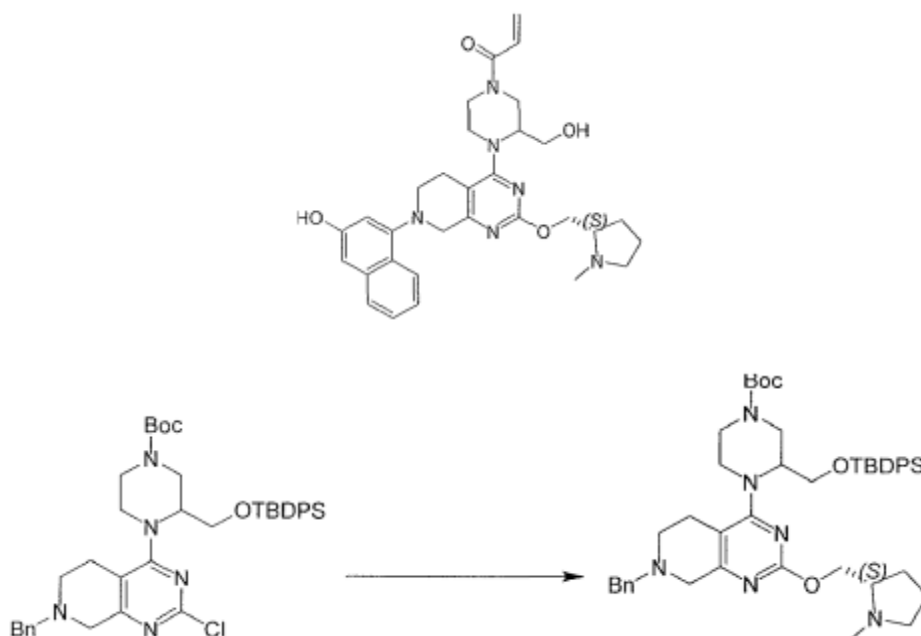
Krok G: 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: Směs *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 149 μmol), hydrofluoridu pyridinu (123 mg, 744 μmol, 112 μl, 60,0% čistota) v THF (1,5 ml) byl míchán při 25 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na reverzní fázi (stav TFA; MeCN v H₂O; 0 ~ 30 %, průtok; 40 ml/min). Požadované frakce byly zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (84 mg, 104 μmol, výtěžek 69,6 %, čistota 94,1 %, 2 TFA) jako žluté polotuhé látky. ES+APCI MS *m/z* 535,3 [M+H]⁺.

Krok H: 1-[3-(hydroxymethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (84,0 mg, 114 μmol, 2 TFA), DIEA (36,9 mg, 285 μmol, 49,8 ml) v DCM (3 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (8,63 mg, 68,44 μmol) po kapkách při -40 °C a poté byla směs míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přidávkem MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Venusil XBP C8 150*25*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,225 %

kyseliny mravenčí)-ACN]; B%: 10%–40%, 10 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány do sucha za vzniku 1-[3-(hydroxymethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (9,75 mg, 14,5 μ mol, výtěžek 12,7 %, čistota 94,4 %, sůl kyseliny mravenčí) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 589,3[M+H]⁺.

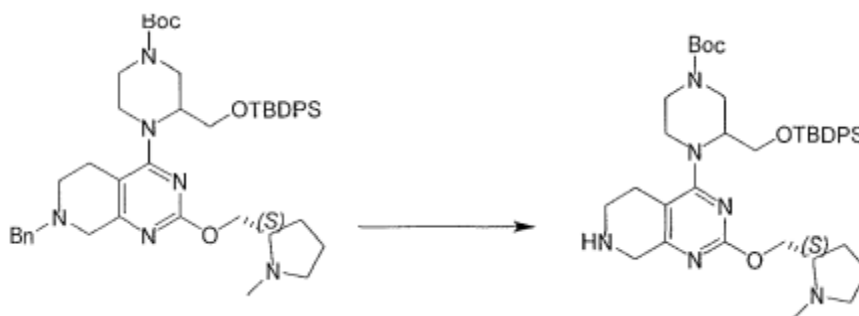
Příklad 169

1-[3-(hydroxymethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on

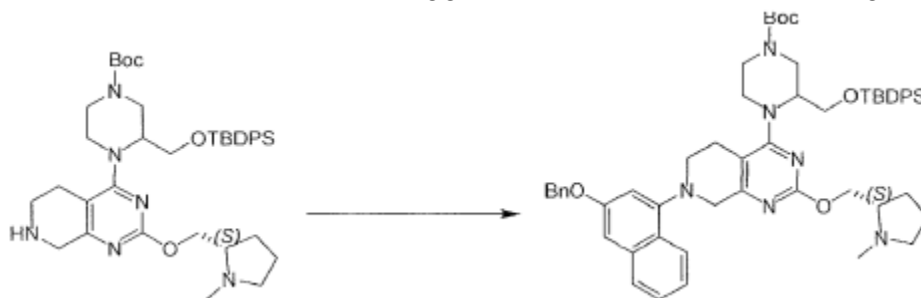


Krok A: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (495 mg, 694 μ mol), [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (160 mg, 1,39 mmol, 165 ml) a *tert*-butoxidu sodného (200 mg, 2,08 mmol) v toluenu (25 ml) byl přidán BINAP (86,5 mg, 139 μ mol) a Pd₂(dba)₃ (63,6 mg, 69,5 μ mol). Směs byla probublávána dusíkovou atmosférou a míchána při 80 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (2×15 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty vodou (2×30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn

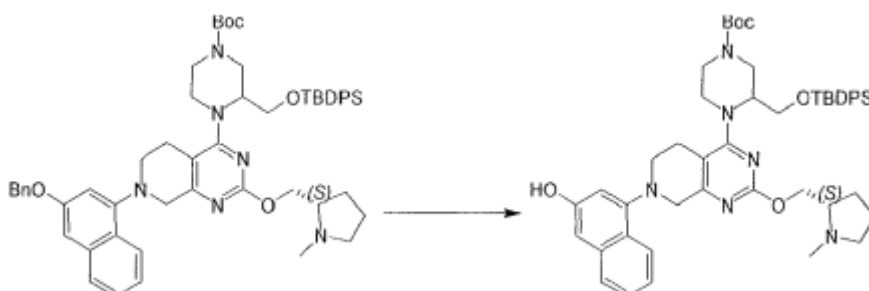
kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 30/1 až 1 : 1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (207 mg, 262 μmol, výtěžek 37,7 %) jako žluté pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,62–7,53 (m, 4H), 7,43–7,28 (m, 11H), 4,42–4,29 (m, 1H), 4,26–3,87 (m, 4H), 3,81 (br d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,75–3,60 (m, 4H), 3,44 (dd, *J* = 1,6, 17,2 Hz, 1H), 3,24–3,04 (m, 3H), 2,96 (br s, 1H), 2,75 (br s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,43–2,28 (m, 2H), 2,10–1,96 (m, 2H), 1,91–1,80 (m, 1H), 1,80–1,67 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,02–0,89 (m, 9H).



Krok B: *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenoxy)silyl] oxymethyl]-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: NH₃ byl probubláván v methanolu (30 ml) při -40 °C po dobu 30 minut. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenoxy)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (530 mg, 670 μmol) ve výše uvedené směsi byl přidán suchý 10% Pd/C(0,30 g) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána při 40 °C po dobu 10 hodin v atmosféře H₂ při tlaku 15 psi. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl 3[[*tert*-butyl(difenoxy)silyl] oxymethyl]-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (394 mg, 427 μmol, výtěžek 63,8 %) jako žluté pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,57 (br t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 7,43–7,33 (m, 6H), 4,43 (br dd, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,32–4,00 (m, 4H), 3,99–3,89 (m, 2H), 3,88–3,65 (m, 4H), 3,27–2,89 (m, 6H), 2,81 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 2,56–2,50 (m, 3H), 2,42 (br d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 2,13–2,03 (m, 1H), 1,88 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,79 (br d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 0,95 (br s, 9H).

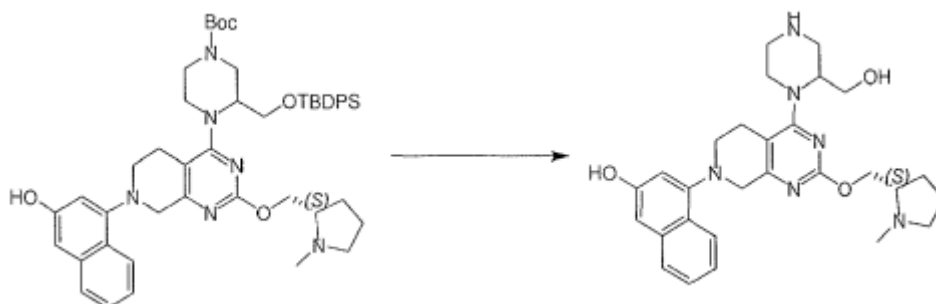


Krok C: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenylylsilyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenylylsilyl]oxymethyl]-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,16 g, 228 μmol), 3-benzyloxy-1-brom-naftalen (143 mg, 457 μmol), [2-(2-aminoethyl)fenyl]-chlorpalladium;dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfanu (16,9 mg, 22,8 μmol) a *t*-BuONa (43,9 mg, 457 μmol) v toluenu (4 ml) byla míchána při 70 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N_2 . Směs byla zředěna vodou (5,00 ml) a extrahována etheracetátem (3×10 ml). Kombinované organické látky byly promyty nasyceným chloridem sodným (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi [voda (kyselina mravenčí, 0,1%)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-butyl(difenylylsilyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylátu (0,15 g, 157 μmol , výtěžek 68,9 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 933,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

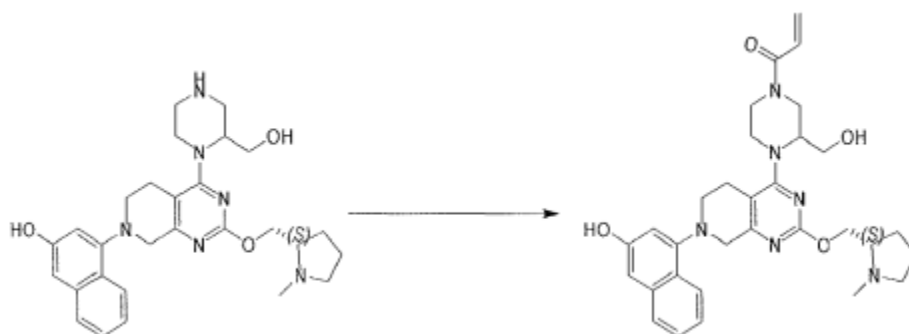


Krok D: *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difenylylsilyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: NiI_3 byla probublávána do methanolu (10 ml) při -78 °C po dobu 30 minut. Byl přidán *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[[*tert*-

butyl(difeny)silyl]oxymethyl]piperazin-1-karboxylát (0,10 g, 107 μ mol) a suchý 10% Pd/C (0,01 g) a směs byla míchána při 10 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře H₂ při tlaku 15 psi. Suspenze byla přefiltrována přes celitovou podložku a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,09 g, surový) jako žlutého oleje a bez dalšího čištění byl použit v dalším kroku. ES+APCI MS *m/z* 843,0 [M+H]⁺.



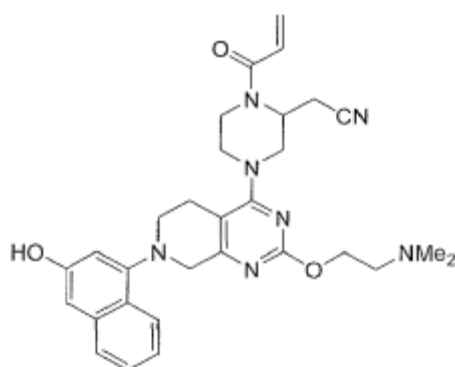
Krok E: 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol: Směs *tert*-butyl 3-[[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxymethyl]-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,04 g, surový) a pyridinhydrofluoridu (118 mg, 712 μ mol, 106 ml) v dichlormethanu (2 ml) byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a při 10 °C po dobu 12 hodin. PH směsi bylo upraveno na pH>7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (3,00 ml) a směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methanol = 5/1) za vzniku 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (0,04 g, surový) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 505,2 [M+H]⁺.



Krok F: 1-[3-(hydroxymethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[4-[2-(hydroxymethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (0,02 g, surový) a TEA (40,1 mg, 396 μ mol, 55,17 ml) v dichlormethanu (2 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (999 μ g, 7,93 μ mol) při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, poté byla směs míchána při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 0,5 hodin. Směs byla zklidněna přidávkem methanolu (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , dichlormethan/methanol = 5/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 38%–68%, 3 min.). Požadované frakce byly shromážděny a lyofilizovány za vzniku 1-[3-(hydroxymethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (1,08 mg, 1,73 μ mol). ES+APCI MS m/z 559,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

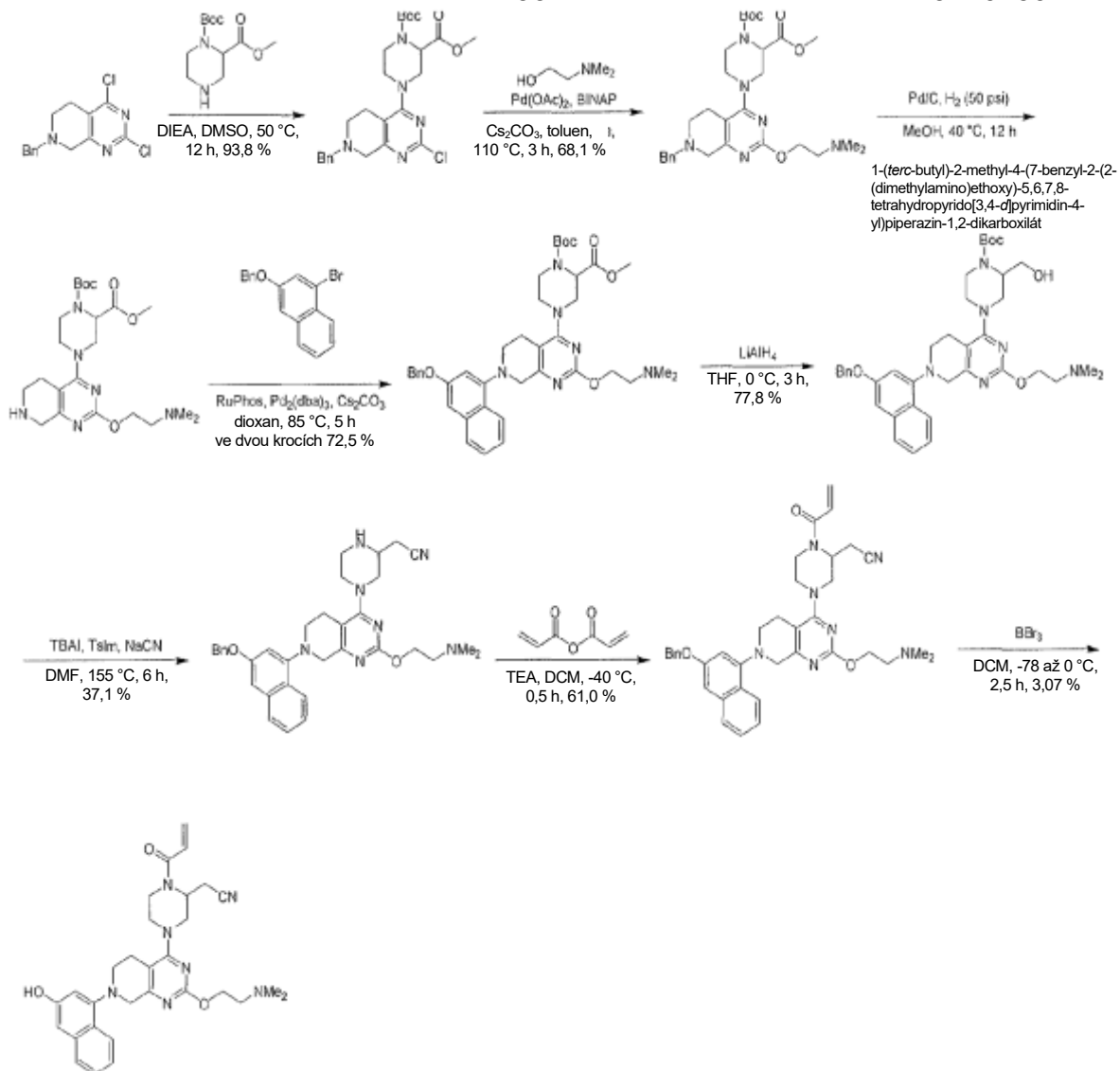
Příklad 170

2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



337

EP3710439 B1



Krok A: 1-(*tert*-butyl)-2-methyl-4-(7-benzyl-2-chlor-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl) piperazin-1,2-dikarboxylát: K roztoku 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d] pyrimidinu (5,00 g, 17,0 mmol) a 1-*tert*-butyl-2-methylpiperazin-1,2-dikarboxylátu (4,24 g, 17,3 mmol) v DMSO (80 ml) byl přidán DIEA (5,49 g, 42,5 mmol, 7,42 ml). Po 12 hodinách míchání při 55 °C byla směs zředěna ethylacetátem (100 ml), promyta solankou (3×150 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE/EA = 3/1) za vzniku 1-*tert*-butyl 2-methyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d] pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylátu (8,00 g, 15,9 mmol, výtěžek 93,8 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 502,1[M+H]⁺.

Krok B: 1-(*tert*-butyl) 2-methyl 4-(7-benzyl-2-(2-(dimethylamino)ethoxy) - 5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylát: Směs 1-*tert*-

butyl 2-methyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1,2-dikarboxylátu (8,00 g, 15,9 mmol), 2-(dimethylamino)ethanolu (2,84 g, 31,9 mmol, 3,19 ml), Cs₂CO₃ (13,0 g, 39,8 mmol), Pd(OAc)₂ (537 mg, 2,39 mmol) a BINAP (1,98 g, 3,19 mmol) v toluenu (30 ml) byla míchána při 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře dusíku. Směs byla zředěna vodou (30 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3×50 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1×100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na reverzní fázi (TFA, 0,1 %) za vzniku 1-*terc*-butyl-2-methyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (6,00 g, 10,8 mmol, výtěžek 67,9 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 555,3[M+H]⁺.

Krok C: 1-*terc*-butyl 2-methyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylát: Směs 1-*terc*-butyl-2-methyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (6,00 g, 10,8 mmol) a 10% Pd/C (600 mg, 10,8 mmol) v MeOH (100 ml) byla míchána při 40 °C po dobu 12 hodin v atmosféře H₂ při tlaku 50 psi. Směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 1-*terc*-butyl 2-methyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (4,50 g, surový). ES+APCI MS *m/z* 465,3[M+H]⁺.

Krok D: 1-*terc*-butyl 2-methyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylát: Směs 1-*terc*-butyl 2-methyl 4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (2,90 g, 6,24 mmol), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (2,54 g, 8,12 mmol), Pd₂(dba)₃ (857 mg, 936 μmol), RuPhos (728 mg, 1,56 mmol) a Cs₂CO₃ (5,08 g, 15,6 mmol) v 1,4-dioxanu (150 ml) byla míchána při 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Směs byla zředěna vodou (100 ml), extrahována DCM (1×200 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1×300 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na reverzní fázi (TFA, 0,1 %) za vzniku 1-*terc*-butyl 2-methyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (3,50 g, 5,02 mmol, dvoukrokový výtěžek 72,5 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 697,3 [M+H]⁺.

Krok E: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy] -6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 1-*tert*-butyl 2-methyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1,2-dikarboxylátu (1,00 g, 1,44 mmol) v THF (10 ml) byl při -60 °C po částech přidán LiAlH₄ (219 mg, 5,76 mmol). Po 2 hodinách míchání byla směs zchlazena nasyceným roztokem síranu sodného (0,3 ml), zfiltrována a filtrační koláč byl promyt DCM (100 ml). Kombinovaný filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (750 mg, 1,12 mmol, výtěžek 77,8 %) ve formě žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 669,3 [M+H]⁺.

Krok F: 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: Směs *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 149 μmol), TBAI (11,1 mg, 29,9 μmol), 1-(*p*-tolylsulfonyl)imidazolu (79,9 mg, 359 μmol), NaCN (0,12 g, 2,45 mmol) a TEA (37,8 mg, 374 μmol, 51,8 μl) v DMF byla míchána při 155 °C po dobu 6 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu, zředěna vodou (1×5 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3×10 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1×20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí kolony prep-HPLC: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50%–70%, 28 min.), čímž vznikne 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (160 mg, 277 μmol, výtěžek 37,1 %) ve formě žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 578,5[M+H]⁺.

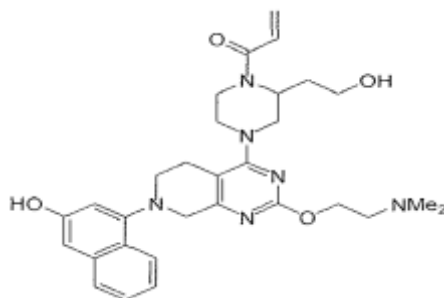
Krok G: 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy] -6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60 mg, 104 μmol) a DIEA

(67,1 mg, 519 μmol , 90,7 ml) v DCM (2 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (13,1 mg, 104 μmol). Po 4 hodinách míchání při 10 °C byla směs zchlazena MeOH (0,1 ml) a poté zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH 10/1) za vzniku 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (40,0 mg, 63,3 μmol , výtěžek 61,0 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 632,3[M+H]⁺.

Krok H: 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (30 mg, 47,5 μmol) v DCM (2 ml) byl přidán BBr₃ (35,7 mg, 142 μmol , 13,7 μl) při -78 °C za méně než 0,5 hodiny. Směs byla zahřáta na 0 °C a míchána 2 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a poté zchlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného při -78 °C – 0 °C. Směs byla přečištěna kolonovou chromatografií (Al₂O₃, DCM/MeOH = 5/1) a poté dále přečištěna prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 30%–60%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (810 μg , 1,46 μmol , výtěžek 3,07 %, čistota 97,5 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 542,5 [M+H]⁺.

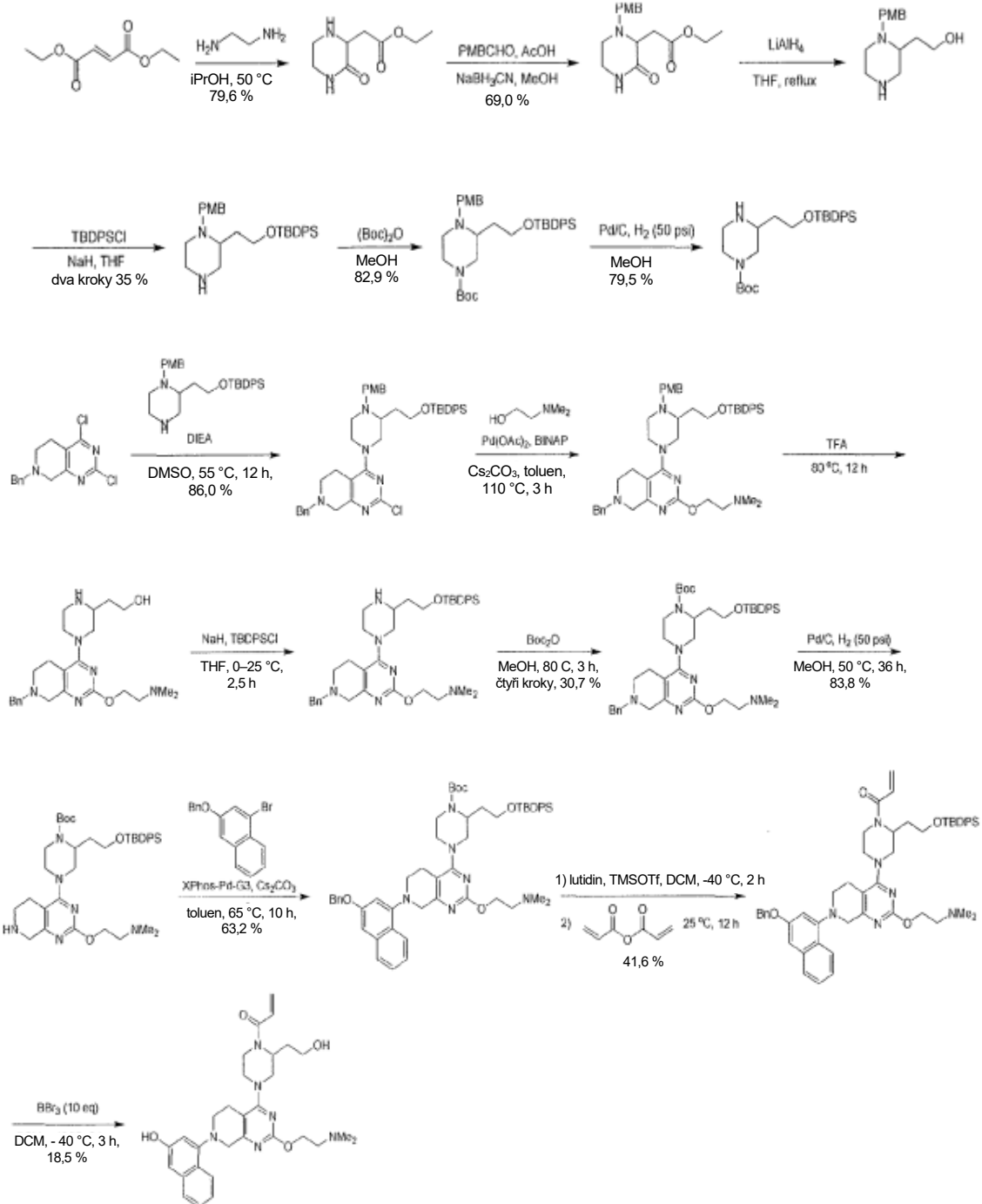
Příklad 171

1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



341

EP3710439 B1



Krok A: ethyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)acetát: K roztoku diethyl(*E*)-but-2-endioátu (30,2 g, 175 mmol, 28,8 ml) v *i-PrOH*(300 ml) byl přidán ethan-1,2-diamin (11,0 g, 183 mmol, 12,2 ml). Po míchání při 25°C po dobu 12 hodin byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Surová bílá pevná látka byla promyta MTBE (500 ml) a vysušena ve vakuu za vzniku ethyl 2-(3-oxopiperazin-2-yl)acetátu (26,0 g, 140 mmol, výtěžek 79,6 %, čistota 100 %) jako bílé pevné látky. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 6,55 (br s, 1H), 4,15 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,80–3,72 (m,

1H), 3,47 (dt, $J = 4,8, 11,2$ Hz, 1H), 3,36–3,22 (m, 1H), 3,18–3,08 (m, 1H), 3,07–2,95 (m, 2H), 2,76–2,70 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Krok B: Ethyl 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-3-oxo-piperazin-2-yl]acetát: Ke směsi ethyl-2-(3-oxopiperazin-2-yl)acetátu (23,6 g, 127 mmol) v methanolu (400 ml) byl při 0 °C přidán 4-methoxybenzaldehyd (18,9 g, 139 mmol, 16,9 ml) a CH₃COOH (15,2 g, 253 mmol, 14,5 ml). Po míchání při 0 °C po dobu 1 hodiny byla reakční směs zchlazena na -10 °C. Ke směsi byl po částech přidán NaBH₃CN (23,9 g, 380 mmol) a reakční směs byla zahřáta na 15 °C a míchána dalších 11 hodin. Reakce byla uhašena přidáním vody (400 ml) a extrahována DCM (2×300 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl znovu rozpuštěn ethylacetátem (300 ml) a poté promyt 0,5M roztokem HCl (2×200 ml). Vodná fáze byla upravena na pH 7~8 Na₂CO₃ v pevném stavu a poté extrahována DCM (2×300 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za vzniku ethyl 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-3-oxo-piperazin-2-yl]acetátu (27,2 g, 87,6 mmol, výtěžek 69,0 %, čistota 98,5 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 307,1 [M+H]⁺.

Krok C: 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethanol: Ke směsi ethyl 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-3-oxo-piperazin-2-yl]acetátu (27,2 g, 88,8 mmol) v THF (500 ml) byl při 0 °C po částech přidán LiAlH₄ (10,1 g, 266 mmol). Po 1 hodině míchání při 0 °C se reakční směs zahřála na 70 °C a míchala se 11 hodin. Po dokončení byla reakce zklidněna vodným roztokem Na₂SO₄ (40 ml), zfiltrována a poté zkoncentrována. Produkt 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethanol (20 g, surový) byl získán jako žlutý olej. ES+APCI MS m/z 251,1 [M+H]⁺.

Krok D: terc-butyl-[2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy]-difenyl-silan: Ke směsi 2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethanolu (20 g, surový) v THF (300 ml) byl při 0 °C po částech přidán NaH (15,9 g, 399 mmol, čistota 60 %), poté byl přidán roztok TBDPSCI (65,9 g, 239 mmol, 61,6 ml) v THF (100 ml). Směs byla zahřáta na 15 °C a míchána dalších 12 hodin. Po dokončení byla reakce přelita do roztoku NH₄Cl (300 ml) a extrahována DCM (2×300 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ ethylacetát 3/1 až dichlormethan/methanol 10/1) za vzniku *terc*-butyl-[2-[1-[(4-

methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy]-difenyl-silanu (29,5 g, 59,9 mmol, dva kroky 35 %, čistota 99,2 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 489,4[M+H]⁺.

Krok E: terc-butyl 3-[2-[terc-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *terc-butyl*-[2-[1-[(4-methoxyfenyl) methyl] piperazin-2-yl]ethoxy]-difenyl-silanu (11,0 g, 22,5 mmol) v MeOH (200 ml) byly přidány TEA (6,83 g, 67,5 mmol, 9,36 ml) a (Boc)₂O (9,82 g, 45,0 mmol, 10,3 ml). Po 3 hodinách míchání při 15 °C byla reakce zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ ethylacetát 1/0 až 5/1) za vzniku *terc-butyl* 3-[2-[*terc-butyl*(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-karboxylátu (11,0 g, 18,7 mmol, výtěžek 82,9 %, čistota 100 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 589,4 [M+H]⁺.

Krok F: terc-butyl 3-[2-[terc-butyl(difenyl) silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát: Ke směsi *terc-butyl* 3-[2-[*terc-butyl*(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-karboxylátu (9,00 g, 15,3 mmol) v MeOH (150 ml) byl přidán 10% Pd/C (849 μmol). Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (50 psi) při 40 °C po dobu 18 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celitovou zátku a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 10/1 až 3 : 1) za vzniku *terc-butyl* 3-[2-[*terc-butyl*(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (5,80 g, 12,2 mmol, výtěžek 79,5 %, čistota 98,2 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS m/z 469,4 [M+H]⁺.

Krok G: 2-[4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy-*terc-butyl*-difenyl-silan: Směs 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (4,00 g, 13,6 mmol), *terc-butyl*-[2-[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy]-difenyl-silanu (6,98 g, 14,3 mmol) a DIEA (4,39 g, 34,0 mmol, 5,93 ml) v DMSO (80 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a směs byla zahřáta na teplotu 55 °C a míchána 12 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (300 ml) a extrahována ethylacetátem (3×200 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 1/0 až 3/1) za vzniku 2-[4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-[(4-

methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy-*tert*-butyl-difenyl-silanu (9,00 g, 11,7 mmol, výtěžek 86,0 %, čistota 97,0 %) jako žlutého oleje. ES+APCI MS m/z 746,4[M+H]⁺.

Krok H: 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanamin: Směs 2-(dimethylamino)ethanolu (2,39 g, 26,8 mmol, 2,69 ml), 2-[4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-2-yl]ethoxy-*tert*-butyl-difenyl-silanu (8,00 g, 10,7 mmol), Pd(OAc)₂ (361 mg, 1,61 mmol), BINAP (1,34 g, 2,14 mmol) a Cs₂CO₃ (8,73 g, 26,8 mmol) v toluenu (100 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂. Směs byla zahřáta na 110 °C a míchána 3 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH 50/1 až 10/1) za vzniku 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (6,50 g, surový) jako žluté polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 799,4 [M+H]⁺.

Krok I: 2-[4-[7-benzyl-2-[2-(dimethyl amino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]ethanol: 2-[4-[7-benzyl-2-[2-(dimethyl amino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]ethanol:

Roztok 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[(4-methoxyfenyl)methyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (6,50 g, surový) v TFA (80 ml) byl míchán při 80 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha a zbytek byl znovu rozpuštěn v DCM (300 ml) a promyt vodou (200 ml). Vodná fáze byla odebrána a bazifikována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH ~8 a poté extrahována DCM (3×200 ml). Kombinovaná organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 2-[4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]ethanolu (3,00 g, surový) ve formě žluté polotuhé látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo pro další krok.

Krok J: 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanamin: K roztoku 2-

[4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]ethanolu (3,0 g, surový) v THF (40 ml) byl při 0 °C přidán NaH (1,36 g, 34,1 mmol, čistota 60,0 %). Po 30 minutách míchání byl po částech přidán TBDPSCI (2,81 g, 10,2 mmol, 2,63 ml). Směs byla zahřáta na 25 °C a míchána další 2 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla zchlazena přidavkem vody (30 ml) při 0 °C a extrahována do ethylacetátu (3×100 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha za vzniku 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (6,00 g, surový) jako žlutého oleje, který byl použit přímo pro další krok bez dalšího čištění. ES+APCI MS *m/z* 679,4 [M+H]⁺.

Krok K: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs 2-[[7-benzyl-4-[3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl] piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (6,0 g, surový), Boc₂O (18,5 g, 84,8 mmol, 19,5 ml) v MeOH (3 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂. Směs byla zahřáta na 80 °C a míchána 3 hodiny v atmosféře N₂. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM /MeOH 1/0 až 10/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (3,10 g, 3,28 mmol, čtyři kroky, výtěžek 30,7 %, čistota 82,2 %) jako polotuhé látky. ES+APCI MS *m/z* 779,4 [M+H]⁺.

Krok L: *tert*-butyl 2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (3,10 g, 3,28 mmol, čistota 82,2 %) v MeOH (60 ml) byl přidán Pd/C (10 %, 2 g) v atmosféře N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (50 psi) při 50 °C po dobu 36 hodin. Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha za vzniku *tert*-butyl 2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,20 g, 2,75 mmol, výtěžek 83,8 %, čistota 86,0 %) jako žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo pro další krok. ES+APCI MS m/z 689,4 [M+H]⁺.

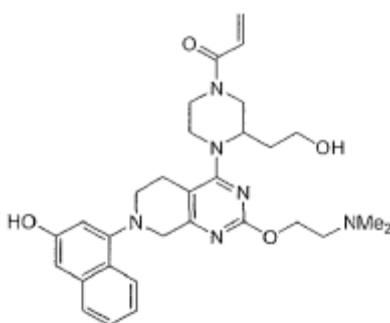
Krok M: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,85 g, 2,69 mmol), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (1,09 g, 3,49 mmol), Cs₂CO₃ (2,19 g, 6,71 mmol), [2-(2-aminofenyl)fenyl]palladium(1+); dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfan;methanesulfonátu (341 mg, 403 μmol) v toluenu (40 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a směs byla míchána při 65 °C po dobu 10 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH 1/0 až 10 /1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (1,85 g, 1,69 mmol, výtěžek 63,2 %, čistota 84,3 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 922,5 [M+H]⁺.

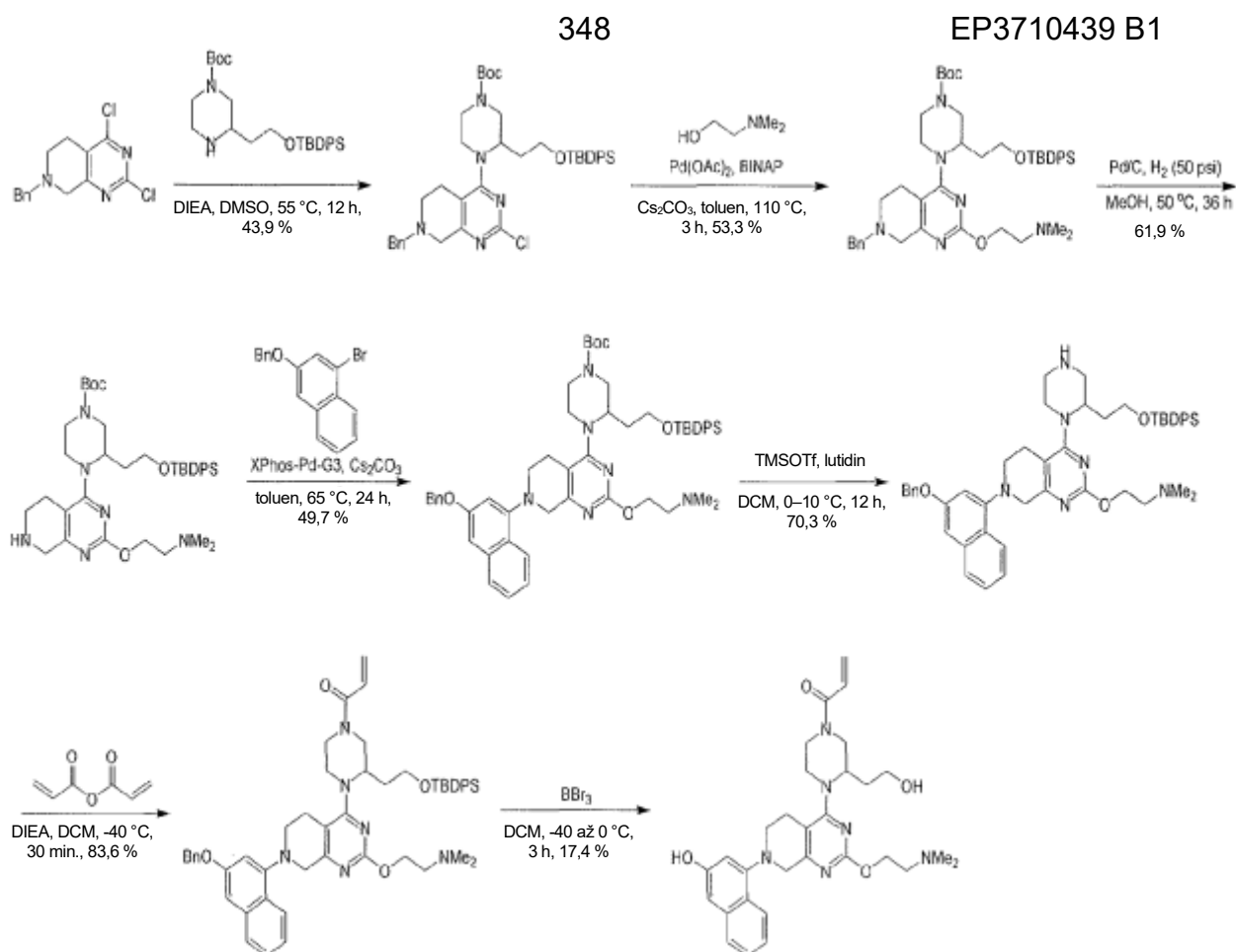
Krok N: 1-[4-[7-(3-benzyloxy -1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 543 μmol), 2,6-lutidinu (700 mg, 6,51 mmol, 759 ml) v DCM (10 ml) byl přidán TMSOTf (724 mg, 3,26 mmol, 588 ml). Po míchání při 40 °C po dobu 2 hodin v atmosféře N₂ byla reakční směs ochlazená na -40 °C a po částech byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (137 mg, 1,09 mmol). Reakční směs byla zahřata na 25 °C a míchána dalších 12 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs přečištěna přímo kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH 30/1 až 10/1) za vzniku 1-[4-[7-(3-benzyloxy -1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (256 mg, 226 μmol, výtěžek 41,6 %, čistota 77,2 %) jako polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 875,5 [M+H]⁺.

Krok O: 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethyl amino)ethoxyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-[2-[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (133 mg, 152 μmol) v DCM (5,00 ml) byl při $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po kapkách přidán BBr_3 (571 mg, 2,28 mmol, 220 ml). Reakční směs byla zahřáta na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchána 3 hodiny. Směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Surový materiál byl promyt MTBE (25 ml) a pevná látka byla odebrána. Pevná látka byla promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 (0,5 ml) na pH ~ 8 při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté rozpuštěna v MeOH (3 ml). Směs byla přímo přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225 % kyseliny mravenčí)-ACN]; B %: 15%–39%, 10 min.) za vzniku 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (16,7 mg, 28,2 μmol , výtěžek 18,5 %, čistota 99,9 %, sůl kyseliny mravenčí) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 172

1-(4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on





Krok A: *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d] pyrimidinu (3,04 g, 10,3 mmol), *tert*-butyl 3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl] piperazin-1-karboxylátu (5,08 g, 10,8 mmol), DIEA (3,34 g, 25,8 mmol, 4,51 ml) v DMSO (60 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂. Směs byla zahřáta na 55 °C a míchána 16 hodin v atmosféře N₂. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3×100 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3×100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát 1/0 až 3/1) za vzniku *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (3,50 g, 4,53 mmol, výtěžek 43,9 %, čistota 94,0 %) jako žluté polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 726,4 [M+H]⁺.

Krok B: *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát: Směs 2-(dimethylamino)ethanolu (1,07 g, 12,1 mmol, 1,21 ml), *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (3,50 g, 4,82 mmol), Pd(OAc)₂ (162 mg, 723 μmol), BINAP (600 mg, 964 μmol) a Cs₂CO₃ (3,92 g, 12,1 mmol) v toluenu (40 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂. Směs byla zahřívána na 110 °C a míchána po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Po ochlazení na pokojovou teplotu byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 1/0 až 10/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (2,30 g, 2,57 mmol, výtěžek 53,3 %, čistota 87,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 779,5 [M+H]⁺.

Krok C: *tert*-butyl 3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl] piperazin-1-karboxylátu (2,30 g, 2,95 mmol) v MeOH (40 ml) byl přidán Pd/C(10 %, 1,5 g) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Po 36 hodinách míchání v atmosféře H₂ (50 psi) při 50 °C byla reakční směs zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl 3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,58 g, 1,83 mmol, výtěžek 61,9 %, čistota 79,6 %) jako bezbarvého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo pro další krok. ES+APCI MS *m/z* 689,4 [M+H]⁺.

Krok D: *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl] piperazin-1-karboxylát: Směs *tert*-butyl 3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl] piperazin-1-karboxylátu (1,48 g, 2,15 mmol), 3-benzyloxy-1-brom-naftalenu (875 mg, 2,80 mmol), Cs₂CO₃ (1,75 g, 5,38 mmol), [2-(2-aminofenyl)fenyl]palladium(1+); dicyklohexyl- [2-

(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfan;methanesulfonátu (273 mg, 323 μmol) v toluenu (30 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N_2 a poté byla směs míchána při 65 °C po dobu 24 hodin v atmosféře N_2 . Reakční směs byla zfiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , DCM/MeOH = 1/0 až 20/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylát (1,20 g, 1,07 mmol, výtěžek 49,7 %, čistota 82,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 921,4 [M+H]⁺.

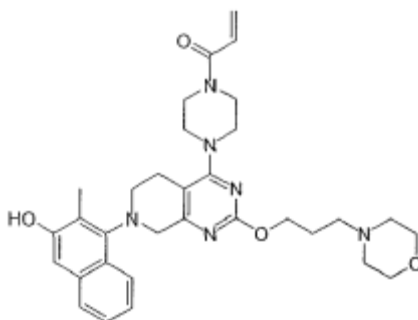
Krok E: 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanamin: Ke směsi *tert*-butyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 326 μmol) a 2,6-lutidinu (419 mg, 3,91 mmol, 455 μl) v DCM (10 ml) byl při 0 °C po částech přidán TMSOTf (434 mg, 1,95 mmol, 353 μl). Směs byla zahřáta na 10 °C a míchána 12 hodin v atmosféře N_2 . Reakční směs byla přečištěna přímo kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , DCM/MeOH 1/0 až 50/1) za vzniku 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (210 mg, 229 μmol , výtěžek 70,3 %, čistota 89,5 %) jako žluté polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 821,5 [M+H]⁺.

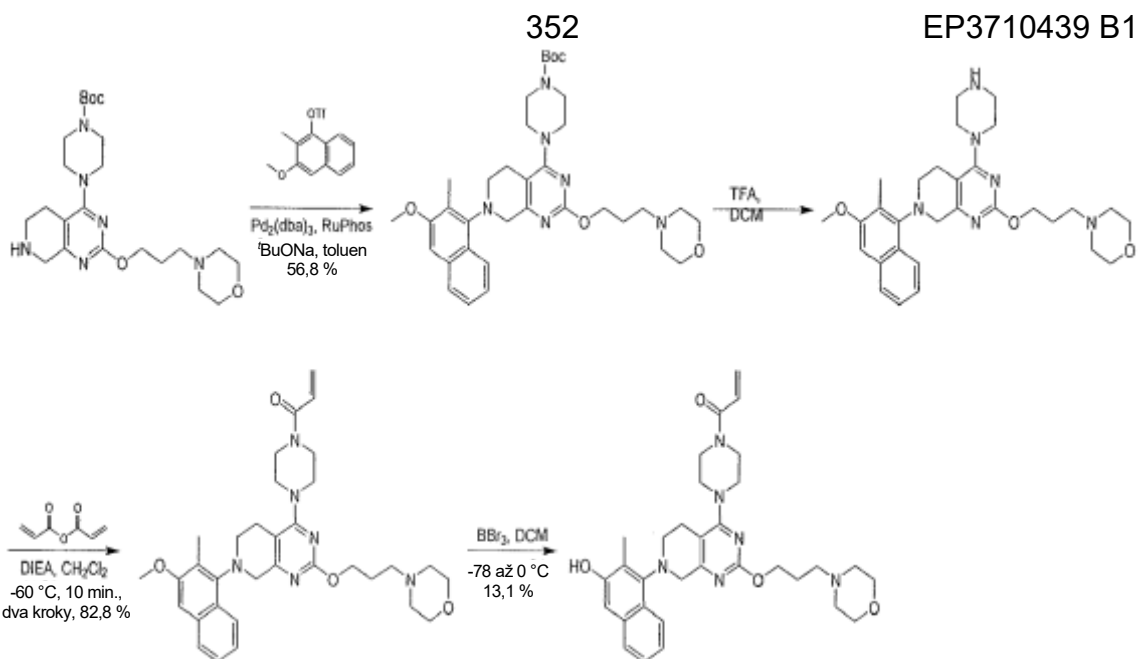
Krok F: 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 2-[[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-4-[2-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-ethanaminu (210 mg, 256 μmol) a DIEA (49,6 mg, 384 μmol , 67,0 μl) v DCM (10 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (33,9 mg, 269 μmol) po částech při -40 °C v atmosféře dusíku. Po 30 minutách míchání při stejné teplotě byla reakční směs přečištěna přímo kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , DCM/MeOH 1/0 až 50/1) za vzniku 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (221 mg, 214 μmol , výtěžek 83,6 %, čistota 84,7 %) jako slabě žluté polotuhé látky. ES+APCI MS m/z 875,4 [M+H]⁺.

Krok G: 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: Ke směsi 1-[4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-[2-[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxyethyl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (221 mg, 253 μ mol) v DCM (10 ml) byl přidán BBr_3 (949 mg, 3,79 mmol, 365 ml) při -40°C . Směs byla míchána při teplotě 0°C po dobu 3 hodin v atmosféře N_2 . Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku do sucha. Surový produkt byl promyt MTBE (25 ml), nasyceným roztokem NaHCO_3 (0,5 ml) na $\text{pH} \sim 8$ při 0°C a rozpuštěn v MeOH (3 ml). Výsledný roztok byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225 % kyseliny mravenčí) - ACN]; B %: 11%–41%, 10 min.) za vzniku 1-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (26,7 mg, 44,0 μ mol, výtěžek 17,4 %, čistota 97,8 %, sůl kyseliny mravenčí) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 547,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 173

1-(4-(7-(3-hydroxy-2-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

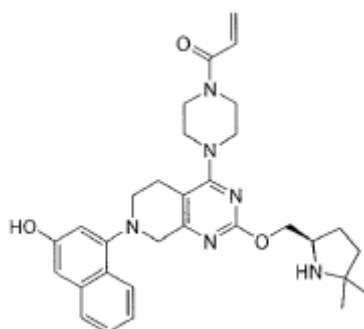


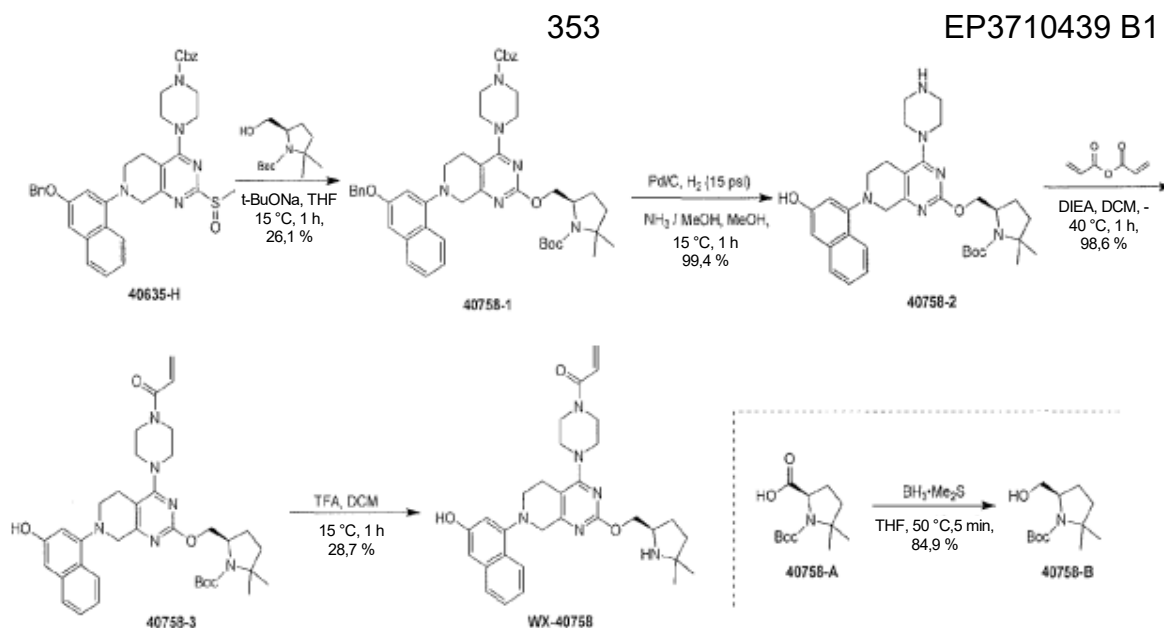


1-(4-(7-(3-hydroxy-2-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl připraven podle postupu v **příkladu 165** 1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on nahrazením (3-methoxy-2-methyl-1-naftyl) trifluormethansulfonátu za (2-fluor-3-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonát v kroku F za vzniku požadovaného produktu 1-(4-(7-(3-hydroxy-2-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu jako žluté pevné látky (10,4 mg, výtěžek 13,1 %, čistota 98,1 %). ES+APCI MS m/z 573,5 [M+H]⁺.

Příklad 174

(R)-1-(4-(2-((5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on





Krok A: *tert*-butyl(5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku (2*R*)-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (500 mg, 2,06 mmol) a bezvodém THF (4 ml) byl při 15 °C po kapkách přidán BH₃-Me₂S (2M, 1,23 ml). Reakce byla zahřívána při 50 °C po dobu 5 minut. Po ochlazení v ledové lázni byl ke směsi přidán methanol (20 ml). Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku při 25 °C. *tert*-butyl(5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát (400 mg, 1,74 mmol, výtěžek 84,9 %) byl získán jako bílá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 3,97–3,81 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 3,6, 10,8 Hz, 1H), 3,45–3,33 (m, 1H), 2,02–1,79 (m, 3H), 1,79–1,67 (m, 1H), 1,49–1,41 (m, 12H), 1,32 (s, 3H).

Krok B: Benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl(5*R*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (212 mg, 926 μmol) a benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 463 μmol,) v THF (10 ml) byl přidán t-BuONa (133 mg, 1,39 mmol). Po 1 hodině míchání při 15 °C byla reakční směs přelita do H₂O (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20 ml). Organická fáze byla promyta solankou (20 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash na reverzní fázi [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril].

Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu. Sloučenina benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*]-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (110 mg, 129 μ mol, výtěžek 28,1 %, čistota 96 %) byla získána jako žlutá pevná látka. ES+APCI MS m/z 813,5 [M+H]⁺.

Krok C: *tert*-butyl(5*R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát: NH₃ byl probubláván do MeOH (30 ml) při teplotě -40 °C po dobu 30 minut. K roztoku benzyl 4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*]-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 246 μ mol) ve výše uvedené směsi (NH₃/MeOH) byl přidán suchý Pd/C (10%, 100 mg) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 15 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za vzniku produktu *tert*-butyl(5*R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (150 mg, 244 μ mol, výtěžek 99,4 %, čistota 96 %) jako žluté pevné látky, v dalším kroku použité přímo bez čištění. ES+APCI MS m/z 589,3 [M+H]⁺.

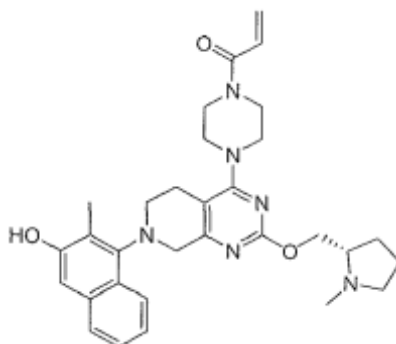
Krok D: *tert*-butyl(5*R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát: Ke směsi *tert*-butyl(5*R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (130 mg, 221 μ mol) a DIEA (285 mg, 2,21 mmol, 385 ml) v dichlormethanu (3 ml) byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (22,3 mg, 176 μ mol) v dichlormethanu (1 ml) při -40 °C v atmosféře dusíku. Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla zklidněna přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (2 ml). Poté byla směs přelita do vody (20 ml) a extrahována dichlormethanem (2×20 ml). Kombinované organické látky byly vysušeny nad síranem sodným, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, dichlormethan/methanol = 1/0 až 10/1). *tert*-butyl(5*R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

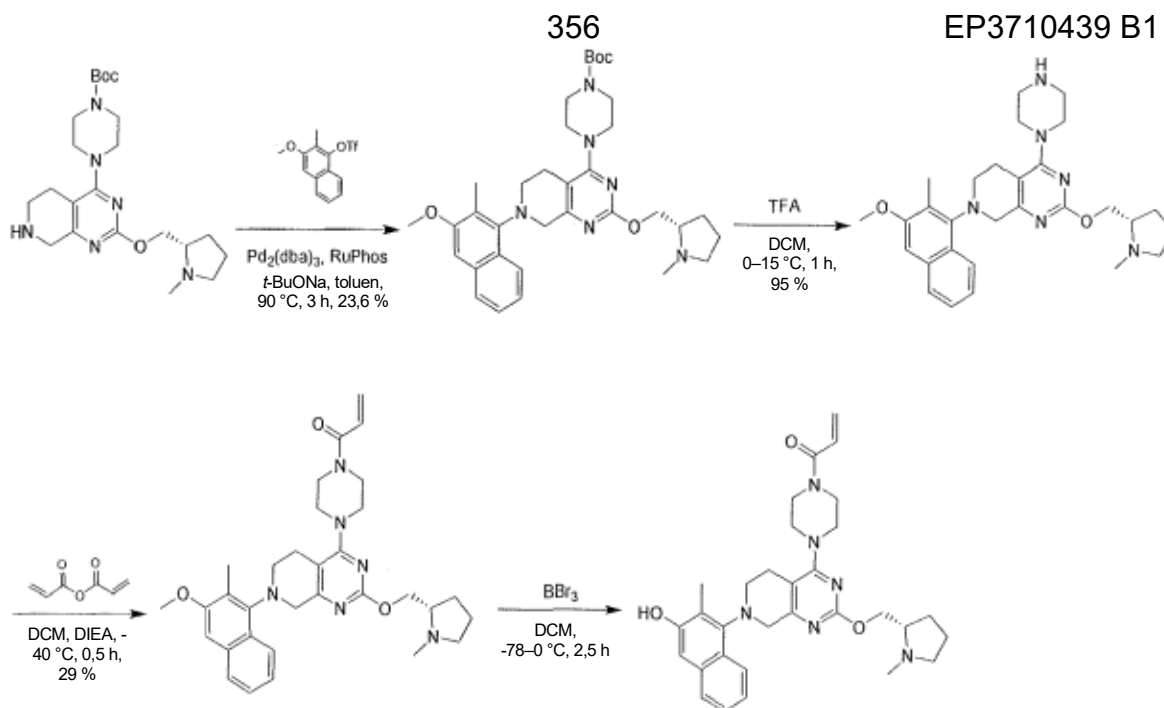
d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát (140 mg, 217 μmol , výtěžek 98,6 %) byl získán jako hnědý olej. ES+APCI MS m/z 643,6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok E: 1-[4-[2-[[*(2R)*-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku *tert*-butyl(*5R*)-5-[[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (120 mg, 187 μmol) v dichlormethanu (200 ml) byla přidána TFA (212 mg, 1,87 mmol, 138 ml). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu, poté zředěna dichlormethanem (5 ml) a pH bylo upraveno na hodnotu 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 . Směs byla extrahována dichlormethanem (3×10 ml). Kombinovaná organická fáze byla vysušena nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05 % v/v hydroxidu amonného)-ACN]; B%: 45%–75%, 12 min.). 1-[4-[2-[[*(2R)*-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (30 mg, 53,6 μmol , výtěžek 28,7 %, čistota 97 %) byl získán jako žlutá pevná látka lyofilizací. ES+APCI MS m/z 543,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 175

(*S*)-1-(4-(7-(3-hydroxy-2-methylnaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

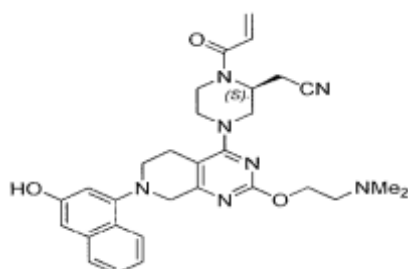


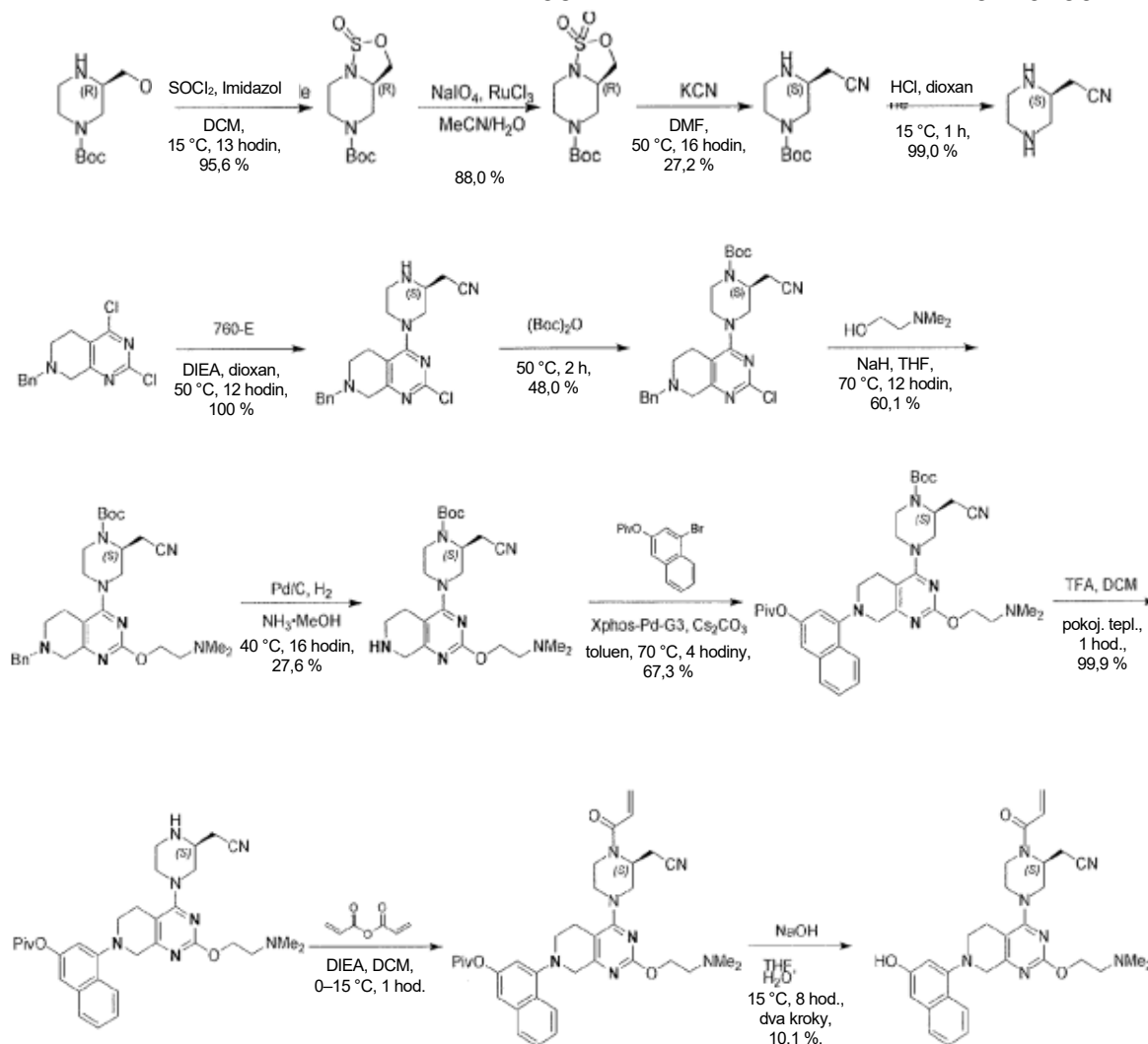


(S)-1-(4-(7-(3-hydroxy-2-methylnaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on byl syntetizován podle postupu uvedeného v příkladu 165 nahrazením *tert*-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu za *tert*-butyl 4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-(3-morfolinopropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát a (2-fluor-3-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu za (3-methoxy-2-methyl-1-naftyl) trifluormethansulfonát v kroku F za vzniku 1-[4-[7-(3-hydroxy-2-methyl-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (10,2 mg, 17,3 μmol, výtěžek 21,4 %, čistota 100 %, sůl kyseliny mravenčí) jako bílé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 543,4 [M+H]⁺.

Příklad 176

2-[(2*S*)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok A: *tert*-butyl(3*aR*)-1-oxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-oxathiazolo[3,4-*a*]pyrazin-5-karboxylát: K roztoku imidazolu (15,7 g, 231 mmol) v DCM (100 ml) byl při 0 °C přidán SOCl₂ (8,25 g, 69,4 mmol, 5,03 ml). Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byl přidán *tert*-butyl(3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát (5 g, 23,1 mmol) v DCM (100 ml) při -70 °C. Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným NH₄Cl (100 ml) a oddělena, vodná vrstva byla extrahována DCM (40 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(3*aR*)-1-oxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-oxathiazolo[3,4-*a*]pyrazin-5-karboxylátu (5,8 g, 22,1 mmol, výtěžek 95,6 %) ve formě hnědé pevné látky.

Krok B: *tert*-butyl(3*aR*)-1,1-dioxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-oxathiazolo[3,4-*a*]pyrazin-5-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl(3*aR*)-1-oxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-

oxathiazolo[3,4-a]pyrazin-5-karboxylátu (7,5 g, 28,6 mmol) v MeCN (225 ml) byl přidán NaIO₄ (7,95 g, 37,2 mmol, 2,06 ml) ve vodě (75 ml) a následně RuCl₃·H₂O (129 mg, 572 μmol) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným NH₄Cl (10 ml) a extrahována EtOAc (20 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=3 : 1 až 1 : 1) za vzniku *tert*-butyl(3*aR*)-1,1-dioxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-oxathiazolo[3,4-a]pyrazin-5-karboxylátu (7 g, 25,2 mmol, výtěžek 88,0 %) ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,64 (dd, *J* = 6,4, 8,0 Hz, 1H), 4,36–3,94 (m, 3H), 3,64 (ddt, *J* = 3,6, 6,0, 9,2 Hz, 1H), 3,46 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,13 (br s, 1H), 2,96 (dt, *J* = 3,2, 11,2 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)

Krok C: *tert*-butyl(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl(3*aR*)-1,1-dioxo-3*a*,4,6,7-tetrahydro-3*H*-oxathiazolo[3,4-a]pyrazin-5-karboxylátu (5 g, 18,0 mmol) v DMF (100 ml) byl přidán KCN (1,04 g, 16,0 mmol, 684,94 μl). Reakční směs byla zahřívána na 50 °C po dobu 16 hodin. Po dokončení byla reakční směs zchlazena HCl (2M, 50 ml) a míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla bazifikována NaOH (40 %, 10 ml) a extrahována EtOAc (3×100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=3 : 1 až 0 : 1, poté EtOAc : Me 100 : 1 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,1 g, 4,88 mmol, výtěžek 27,2 %) jako hnědého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,05–3,71 (m, 2H), 3,08–2,88 (m, 3H), 2,84–2,62 (m, 2H), 2,56–2,37 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Krok D: 2-[(2*S*)-piperazin-2-yl]acetonitril: Reakční směs *tert*-butyl(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (850 mg, 3,77 mmol) a HCl/dioxanu (4M, 20 ml) byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu za vzniku 2-[(2*S*)-piperazin-2-yl]acetonitrilu (740 mg, 3,74 mmol, výtěžek 99,0 %, 2 HCl) ve formě bílé pevné látky. ¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ = 4,04–3,90 (m, 1H), 3,81–3,70 (m, 2H), 3,69–3,61 (m, 2H), 3,53–3,36 (m, 2H), 3,13 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Krok E: 2-[(2*S*)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyridof[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitril: Ke směsi 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-

pyrido[3,4-d]pyrimidinu (1,3 g, 4,42 mmol) a 2-[(2S)-piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,17 g, 5,91 mmol, 2 HCl) v dioxanu (25 ml) byl přidán DIEA (2,86 g, 22,1 mmol, 3,85 ml). Reakční směs byla míchána při 50 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zředěna vodou (50 ml) a extrahována EtOAc (3×80 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,69 g, 4,41 mmol, výtěžek 100 %) ve formě hnědé pevné látky.

Krok F: tert-butyl(2S)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Reakční směs 2-[(2S)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,69 g, 4,41 mmol) a (Boc)₂O (10,3 g, 47,2 mmol, 10,8 ml) byla zahřívána na 50 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=10 : 1 až 1 : 1) za vzniku tert-butyl(2S)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,1 g, 2,12 mmol, výtěžek 48,0 %, čistota 93 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 483,4 [M+H]⁺.

Krok G: tert-butyl(2S)-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 2-(dimethylamino)ethanolu (415 mg, 4,66 mmol, 468 ml) v THF (20 ml) byl přidán NaH (149 mg, 3,73 mmol, čistota 60 %) při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodin. Ke směsi byl přidán tert-butyl(2S)-4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (900 mg, 1,86 mmol). Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 12 hodin v uzavřené zkumavce v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zchlazena vodou (10 ml) a extrahována EtOAc (3×40 ml). Kombinované organické vrstvy byly ošetřeny aktivním uhlím a přefiltrovány. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku tert-butyl(2S)-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (600 mg, 1,12 mmol, výtěžek 60,1 %) jako hnědé pevné látky.

Krok H: tert-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: NH₃ byl

probubláván do MeOH (20 ml) po dobu 5 min. K roztoku byl přidán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-benzyl-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (600 mg, 1,12 mmol) a 10% Pd/C (200 mg). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 16 hodin. Po dokončení byla směs zfiltrována a filtrační koláč byl promyt MeOH (3×30 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Luna(2) C18 250*50 10 μm; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: %-%, 30 min.; 60% min.) za vzniku *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (167 mg, 331 μmol, výtěžek 29,6 %, čistota 88,3 %) jako bezbarvého oleje. ES+APCI MS *m/z* 446,3 [M+H]⁺.

Krok I: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 404 μmol), (4-brom-2-naftyl)2,2-dimethylpropanoátu (248 mg, 808 μmol) a Cs₂CO₃ (395 mg, 1,21 mmol) v toluenu (6 ml) byl přidán XPhos Pd g. 3 (34,20 mg, 40,4 μmol). Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 4 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : 5 : 1 až 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 272 μmol, výtěžek 67,3 %, čistota 91,3 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 672,0 [M+H]⁺.

Krok J: [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 298 μmol) in DCM (0,3 ml) byla přidána TFA (420 mg, 3,68 mmol, 273 ml). Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-

pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (238 mg, 298 µmol, výtěžek 99,9 %, 2 TFA) jako hnědého oleje.

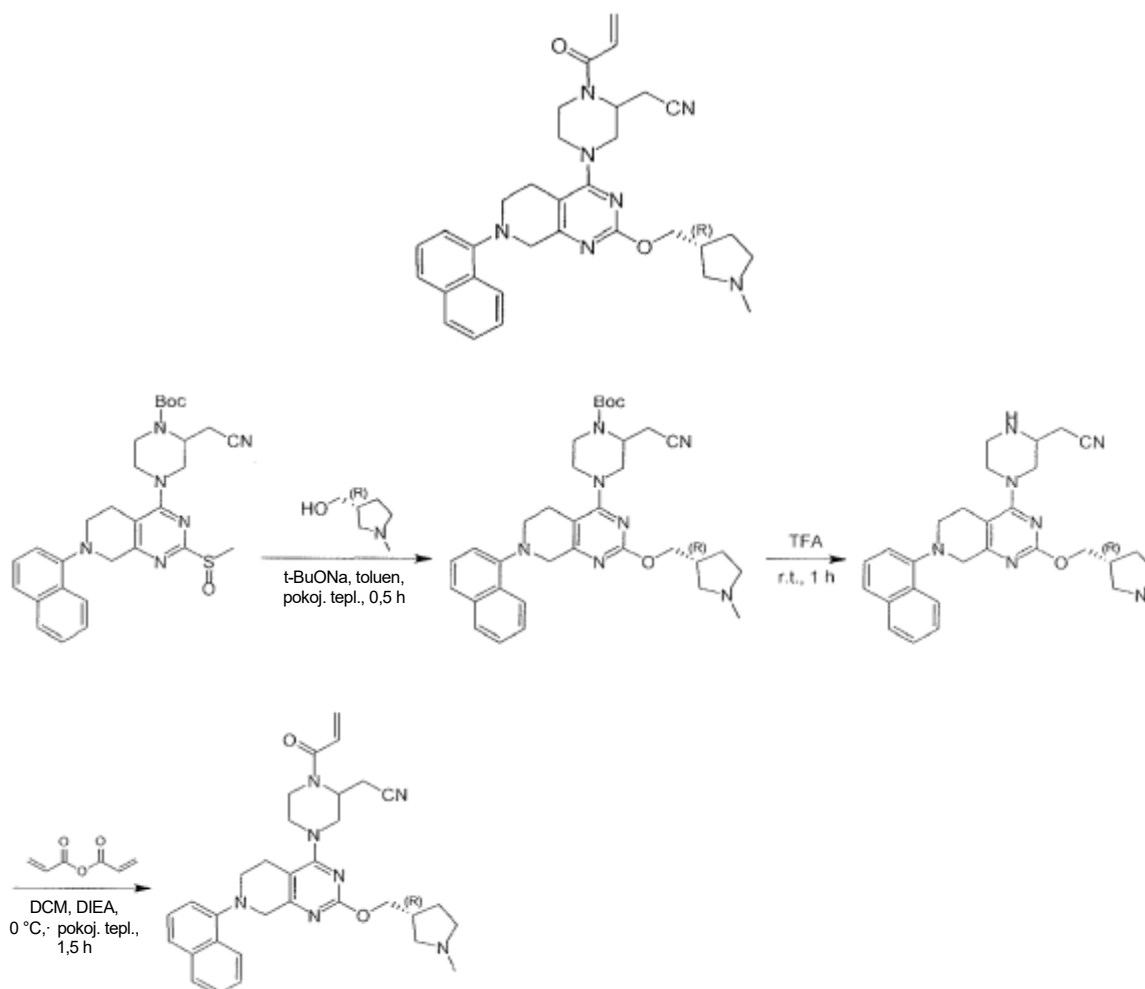
Krok K: [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (238 mg, 298 µmol, 2 TFA) a DIEA (308 mg, 2,38 mmol, 415 ml) v DCM (5 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (56,3 mg, 446 µmol). Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zchlazena kapkou vody. Směs (byla přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc = 1 : 1 až 0 : 1, poté EtOAc : MeOH = 50 : 1 až 3 : 1) za vzniku [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (300 mg, surový) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 626,4 [M+H]⁺.

Krok L: 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (300 mg, 479 µmol) v THF (3 ml) byl přidán NaOH (2M, 3 ml) ve vodě. Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 8 hodin. Po dokončení byla reakční směs okyselena 0,5 ml kyseliny mravenčí (20 % ve vodě) na pH 7 a extrahována DCM (5×10 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu.

Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 µm; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 25%–49%, 10 min.) za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (18,3 mg, 30,2 µmol, dvoukrokový výtěžek 10,1 %, čistota 96,7 %, sůl kyseliny mravenčí) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 542,5 [M+H]⁺.

Příklad 177

2-[4-[2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 549 μmol) a [[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanolu (126 mg, 1,10 mmol) v toluenu (6 ml) byl přidán $t\text{-BuONa}$ (79,1 mg, 823 μmol) při $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reakční směs byla míchána při $18\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 0,5 hodiny. Ke směsi byl poté přidán EtOAc (20 ml) a voda (15 ml), poté byla směs extrahována EtOAc (3×20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn flash kolonou na reverzní fázi (ACN/voda (0,1 % kyselina mravenčí) = 42 %) za vzniku *tert*-

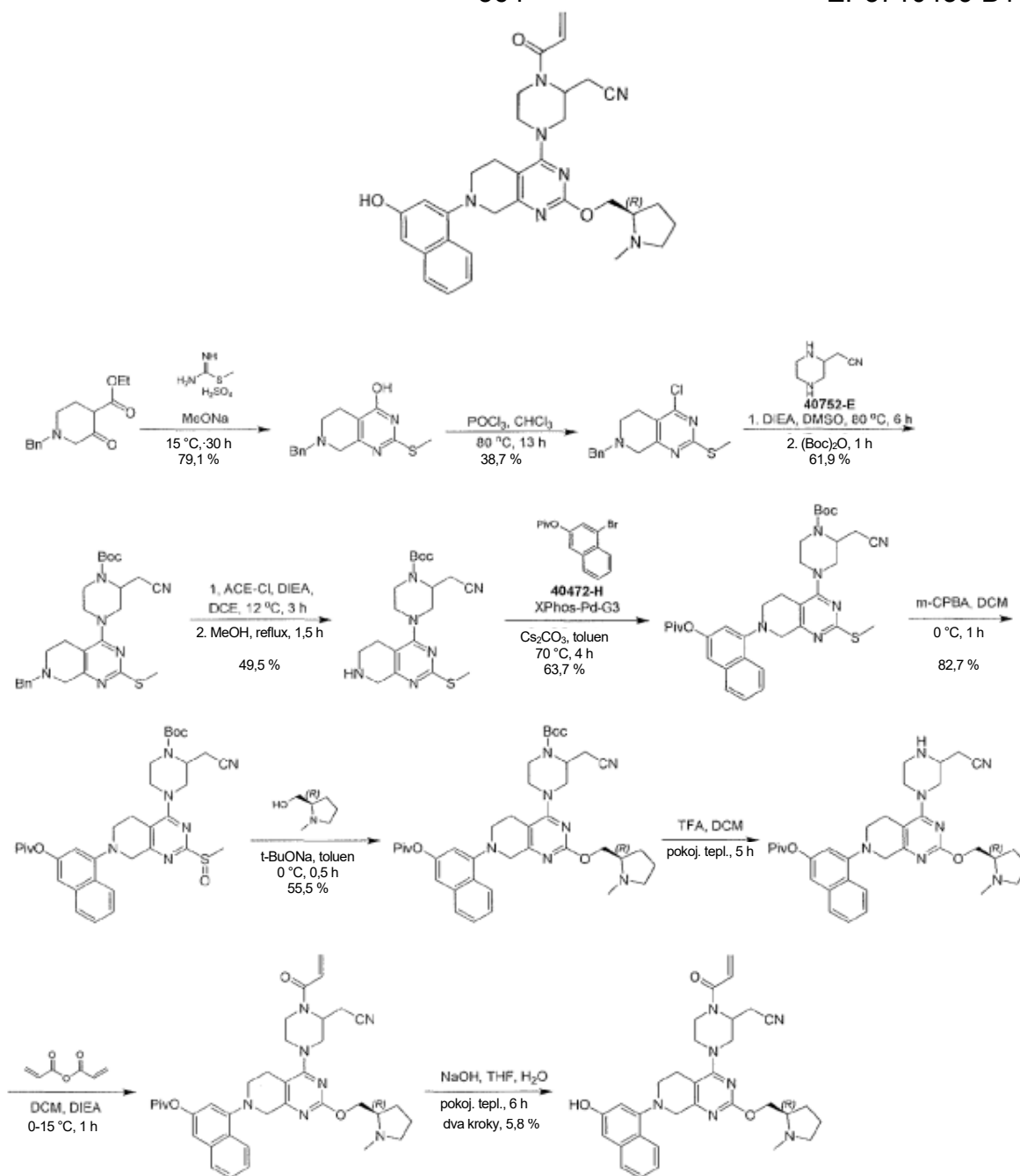
butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 331 μ mol, výtěžek 60,4 %, čistota 99,0 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 598,3[M+H]⁺.

Krok B: 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 334 μ mol) a TFA (763 mg, 6,69 mmol, 495 μ l) byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (250 mg, surový, 2 TFA) jako hnědého oleje.

Krok C: 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (250 mg, 344 μ mol, 2 TFA) a DIEA (356 mg, 2,76 mmol, 480 ml) v DCM (5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (65,2 mg, 517 μ mol) při 0 °C a směs byla míchána při 18 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla zchlazena vodou (3 ml) a poté extrahována DCM (3×6 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 30%–60%, 3 min.) za vzniku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (9,98 mg, 17,0 μ mol, výtěžek 4,94 %, čistota 94,1 %) jako bílé pevné látky. ES+APCI MS m/z 552,5[M+H]⁺.

Příklad 178

2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: 7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol: Suspenze MeOH (1 000 ml) a Na (22,0 g, 957 mmol, 22,7 ml) byla míchána 30 minut. K této směsi byl při 15°C přidán ethyl-1-benzyl-3-oxo-piperidin-4-karboxylát (50 g, 191 mmol) a 2-methylisothiomočovina (47,9 g, 344 mmol, 0,5 H_2SO_4). Reakční směs byla míchána při 15°C po dobu 30 hodin. Reakční směs byla okyselena HCl (2M) (300 ml) na pH 6 a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl suspendován ve 200 ml vody a rychle míchán. Suspenze byla zfiltrována a bílá pevná látka byla odebrána a promyta ethylacetátem. 7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-

pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol (68 g, 151 mmol, výtěžek 79,1 %, čistota 64,0 %) byl získán jako bílá pevná látka.

Krok B: 7-benzyl-4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin: K roztoku 7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-olu (50 g, 174 mmol) v CHCl₃ (1 000 ml) byl přidán POCl₃ (166 g, 1,08 mol, 100 ml) a směs byla míchána při 80 °C po dobu 13 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn EtOAc (500 ml) a bazifikován nasyceným Na₂CO₃ (800 ml) na pH 7. Směs byla extrahována ethylacetátem (3×400 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA od 100 : 1 do 80 : 1) za vzniku 7-benzyl-4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (21,7 g, 67,4 mmol, výtěžek 38,7 %, čistota 95,0 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 306,1[M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 7-benzyl-4-chlor-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (2,6 g, 8,50 mmol) a 2-piperazin-2-ylacetonitrilu (1,68 g, 8,50 mmol, 2 HCl) v DMSO (52 ml) byl přidán DIEA (5,49 g, 42,5 mmol, 7,40 ml). Směs byla zahřáta na 80 °C a míchána při 80 °C po dobu 6 hodin. Ke směsi byl přidán (Boc)₂O (18,5 g, 85,0 mmol, 19,5 ml) a směs byla míchána při 80 °C po dobu 1 hodiny. Byla přidána voda (150 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (3×200 ml). Kombinovaná organická fáze byla promyta solankou (200 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA od 10 : 1 do 0 : 1) za vzniku *terc*-butyl 4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,74 g, 5,26 mmol, výtěžek 61,9 %, čistota 95,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 495,4[M+H]⁺.

Krok D: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido(3,4-d)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku *terc*-butyl 4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,51 g, 5,07 mmol) a DIEA (1,97 g, 15,2 mmol, 2,65 ml) v DCE (50 ml) byl přidán 1-chlorethylkarbonochloridát (1,81 g, 12,7 mmol) při

0 °C a směs byla míchána při 15 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v MeOH (50 ml) a reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 µm; mobilní fáze: [voda(0,225% FA)-ACN]; B%: 23%–48%, 30; 50% min.) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (1,13 g, 2,51 mmol, výtěžek 49,5 %, čistota 90,0 %) jako růžové pevné látky. ES+APCI MS m/z 405,3[M+H]⁺.

Krok E: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (730 mg, 1,80 mmol), (4-brom-2-naftyl)2,2-dimethylpropanoátu (832 mg, 2,71 mmol) a Cs₂CO₃ (1,76 g, 5,41 mmol) v toluenu (18 ml) byl přidán [2-(2-aminofenyl)fenyl]palladium(1+); dicyklohexyl-[2-(2,4,6-triisopropylfenyl)fenyl]fosfanmethansulfonát (153 mg, 180 µmol), suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N₂. Reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla ke směsi přidána voda (20 ml). Výsledná směs byla extrahována EtOAc (4×20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (40 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrvány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 30 : 1 do 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (740 mg, 1,15 mmol, výtěžek 63,7 %, čistota 98,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS m/z 631,5[M+H]⁺.

Krok F: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 158 µmol) v DCM (2 ml) byla přidána *m*-CPBA (32,2 mg, 158 µmol, čistota 85,0 %) při 0 °C a směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny.

Reakční směs byla zchlazena nasyceným $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4 ml) při 0 °C a oddělena, poté zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (10 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA od 10 : 1 do 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 125 μmol , výtěžek 79,0 %, čistota 90,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 647,5[M+H]⁺.

Krok G: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (560 mg, 866 μmol), [[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (199 mg, 1,73 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (125 mg, 1,30 mmol) při 0 °C a směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (15 ml) a oddělena. Poté byla vodná vrstva extrahována EtOAc (3×20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn flash kolonou na reverzní fázi za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (340 mg, 481 μmol , výtěžek 55,5 %, čistota 98,7 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS *m/z* 698,4[M+H]⁺.

Krok H: [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 201 μmol) v DCM (0,2 ml) byla přidána TFA (229 mg, 2,01 mmol, 148 μl) při 15 °C a směs byla míchána při 15 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-

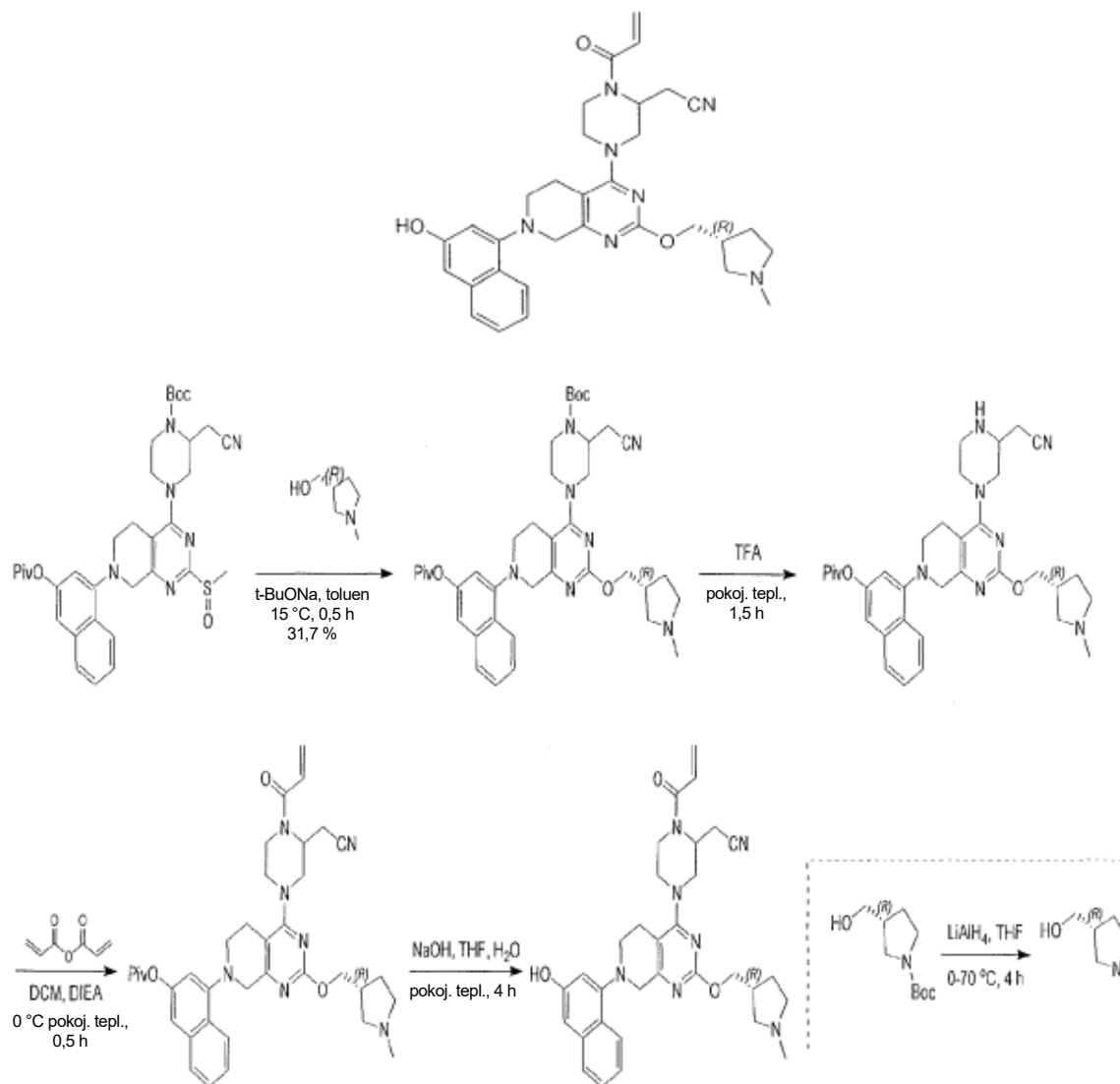
dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (170 mg, surový, 2 TFA) jako hnědého oleje.

Krok I: [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (170 mg, 206 μ mol, 2 TFA) a DIEA (213 mg, 1,65 mmol, 287 ml) v DCM (0,3 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (38,9 mg, 309 μ mol) při 0 °C a tato směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zchlazena vodou (0,5 ml) a poté zkoncentrována ve vakuu. Zbytek (DCM : MeOH=10 : 1) byl přečištěn silikagelovou chromatografií (od PE : EtOAc=2 : 1 do EtOAc : MeOH=0 : 1) za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (170 mg, 182 μ mol, výtěžek 88,7 %, čistota 70,0 %) jako hnědého oleje. ES+APCI MS *m/z* 652,6[M+H]⁺.

Krok J: 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (170 mg, 261 μ mol) v THF (1,5 ml) byl přidán NaOH (2M, 1,5 ml) a reakce byla míchána při 15 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla neutralizována HCOOH (20 %, 0,1 ml) na pH 7. Výsledná směs byla extrahována DCM (3×5 ml), kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μ m; mobilní fáze: [voda(0,225% kyselina mravenčí)-ACN]; B%: 12%–39%, 10 min.) za vzniku 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (6,88 mg, 11,6 μ mol, výtěžek 4,44 %, čistota 95,6 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 568,5[M+H]⁺.

Příklad 179

2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanol: K roztoku *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (1 g, 4,97 mmol) v THF (40 ml) byl přidán LiAlH_4 (377 mg, 9,94 mmol) při $0\text{ }^\circ\text{C}$, poté byla směs zahřáta na $70\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána při $70\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 4 hodin. Reakční směs byla zklidněna nasyceným Na_2SO_4 (3 ml) a zfiltrována, filtrační koláč byl promyt THF (5×20 ml). Spojená organická fáze byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanolu (820 mg, surový) jako žlutého oleje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-*d*) $\delta = 3,66\text{--}3,62$ (dd, $J = 4,8, 10,0$ Hz, 1H), $3,53\text{--}3,49$ (dd, $J = 5,6, 10,0$ Hz, 1H), $3,35\text{--}3,18$ (m, 1H), $2,77\text{--}2,68$

(m, 1H), 2,59–2,53 (m, 1H), 2,52–2,45 (m, 1H), 2,40–2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31–2,26 (m, 1H), 2,04–1,93 (m, 1H), 1,69–1,59 (m, 1H)

Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 773 μ mol) a [*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanolu (178 mg, 1,55 mmol) v toluenu (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (111 mg, 1,16 mmol) a tato směs byla míchána při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Ke směsi byl přidán ethylacetát (20 ml) a voda (15 ml), poté byla provedena extrakce ethylacetátem (3×20 ml). Kombinované organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn flash kolonou na reverzní fázi (ACN/voda (0,1% kyselina mravenčí) = 42 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 245 μ mol, výtěžek 31,7 %, čistota 95,0 %) jako hnědé pevné látky. ES+APCI MS *m/z* 698,6[M+H]⁺.

Krok C: [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 258 μ mol) a TFA (588 mg, 5,16 mmol, 382 ml) byla míchána při 20 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (200 mg, surový, 2 TFA) jako hnědého oleje.

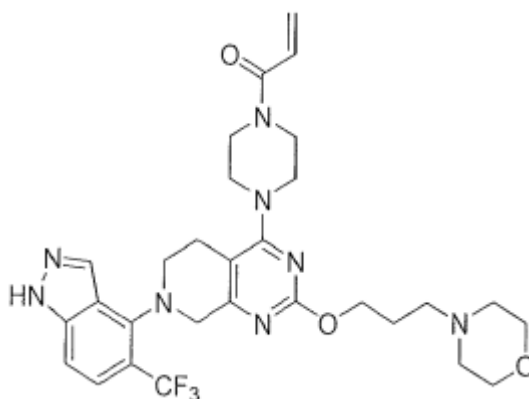
Krok D: [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (200 mg, 242 μ mol, 2 TFA) a DIEA (470 mg, 3,63 mmol,

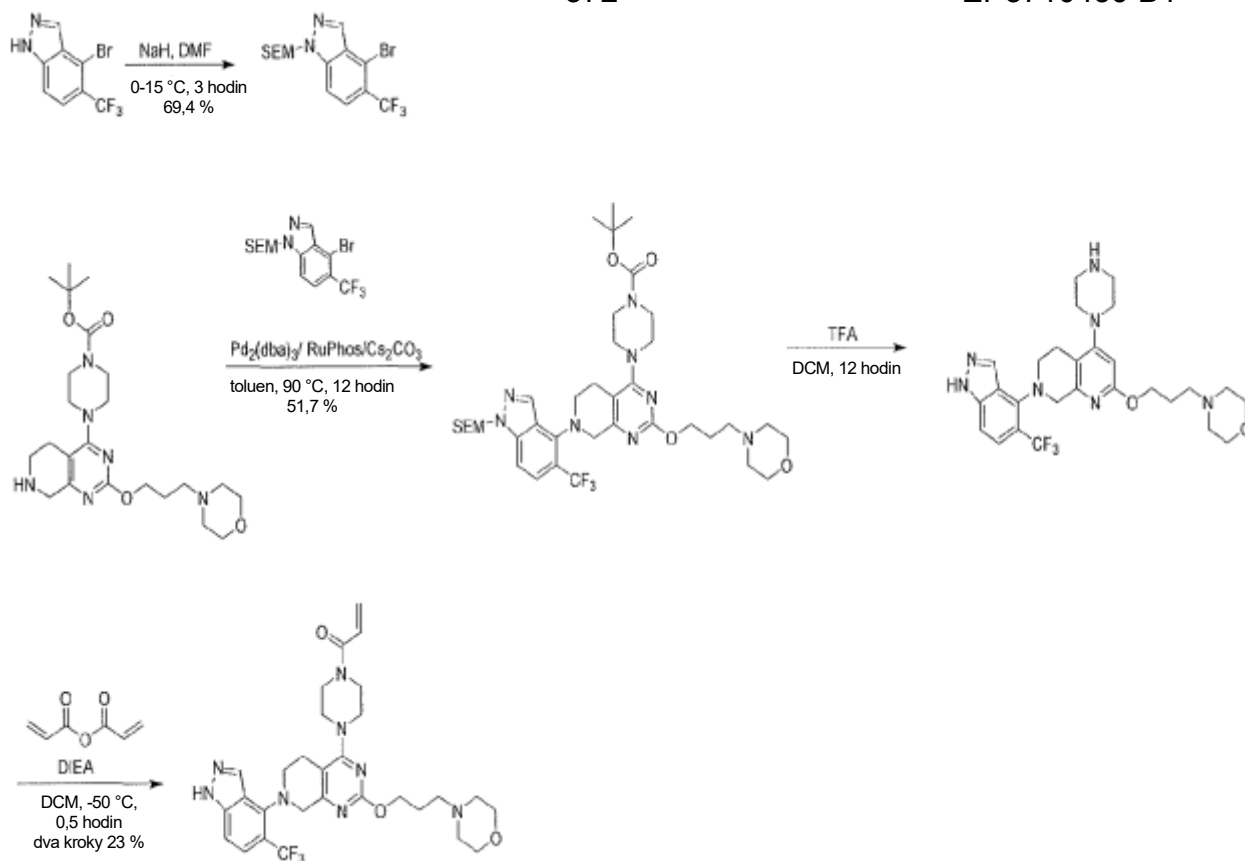
633 ml) v DCM (0,6 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (30,5 mg, 242 μ mol) při 0 °C a reakce byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA= 2 : 1~0 : 1 k DCM : MeOH=50 : 1~1 : 1) za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (630 mg, surový) jako hnědého oleje. ES+APCI MS m/z 652,6[M+H]⁺.

Krok E: 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát (630 mg, 966 μ mol) v THF (3 ml) byl přidán NaOH (2M, 3 ml) při teplotě 18 °C a směs byla míchána při 18 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla neutralizována HCOOH (20 %, 0,5 ml) na pH 7. Výsledná směs byla extrahována DCM (3×5 ml), kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 35%–65%, 3 min.) za vzniku 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (9,4 mg, 15,8 μ mol, výtěžek 1,64 %, čistota 95,5 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 568,5[M+H]⁺.

Příklad 180

4-(3-(4-(piperazin-1-yl)-7-(5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yloxy)propyl)morfolin





Krok A: 2-[[4-brom-5-(trifluormethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silan: K roztoku 4-brom-5-(trifluormethyl)-1H-indazolu (650 mg, 2,45 mmol, 1 eq) v DMF (30 ml) byl při 0 °C přidán NaH (117,71 mg, 2,94 mmol, čistota 60 %, 1,2 eq). Po 1 hodině míchání při 0 °C byl po kapkách přidán roztok 2-(chloromethoxy)ethyltrimethyl-silanu (531,56 mg, 3,19 mmol, 564,29 μ l, 1,3 eq) v DMF (10 ml). Směs byla zahřáta na 15 °C a míchána 2 hodiny. Směs byla zchlazena nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (50,0 ml), zředěna vodou (100,0 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3×100,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10 : 1). 2-[[4-brom-5-(trifluormethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silan (680 mg, 1,70 mmol, výtěžek 69,44 %, čistot 99,0 %) byl získán jako bezbarvý olej. ES+APCI MS m/z 395,0[M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilyloxyethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs 2-[[4-brom-5-(trifluormethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (444,35 mg, 1,12 mmol, 1,3 eq), terc-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylátu (400 mg, 864,71 μmol , 1 eq), RuPhos (80,70 mg, 172,94 μmol , 0,2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (118,77 mg, 129,71 μmol , 0,15 eq) a Cs_2CO_3 (845,21 mg, 2,59 mmol, 3 eq) v toluenu (40 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N_2 a směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin v atmosféře dusíkem. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku, aby se odstranil toluen. Zbytek byl zředěn vodou 100 ml a extrahován ethylacetátem 300 ml (100 ml \times 3). Kombinované organické vrstvy byly promyty vodou 300 ml (100 ml \times 3), vysušeny nad Na_2SO_4 , zfiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , DCM : CH_3OH = 30 : 1 až 20 : 1) za vzniku terc-butyl 4-[2-(3-morfolinopropoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 446,87 μmol , výtěžek 51,68 %, čistota 86,8 %) jako žluté pevné látky. ES+APCI MS m/z 773,3[M+H]⁺.

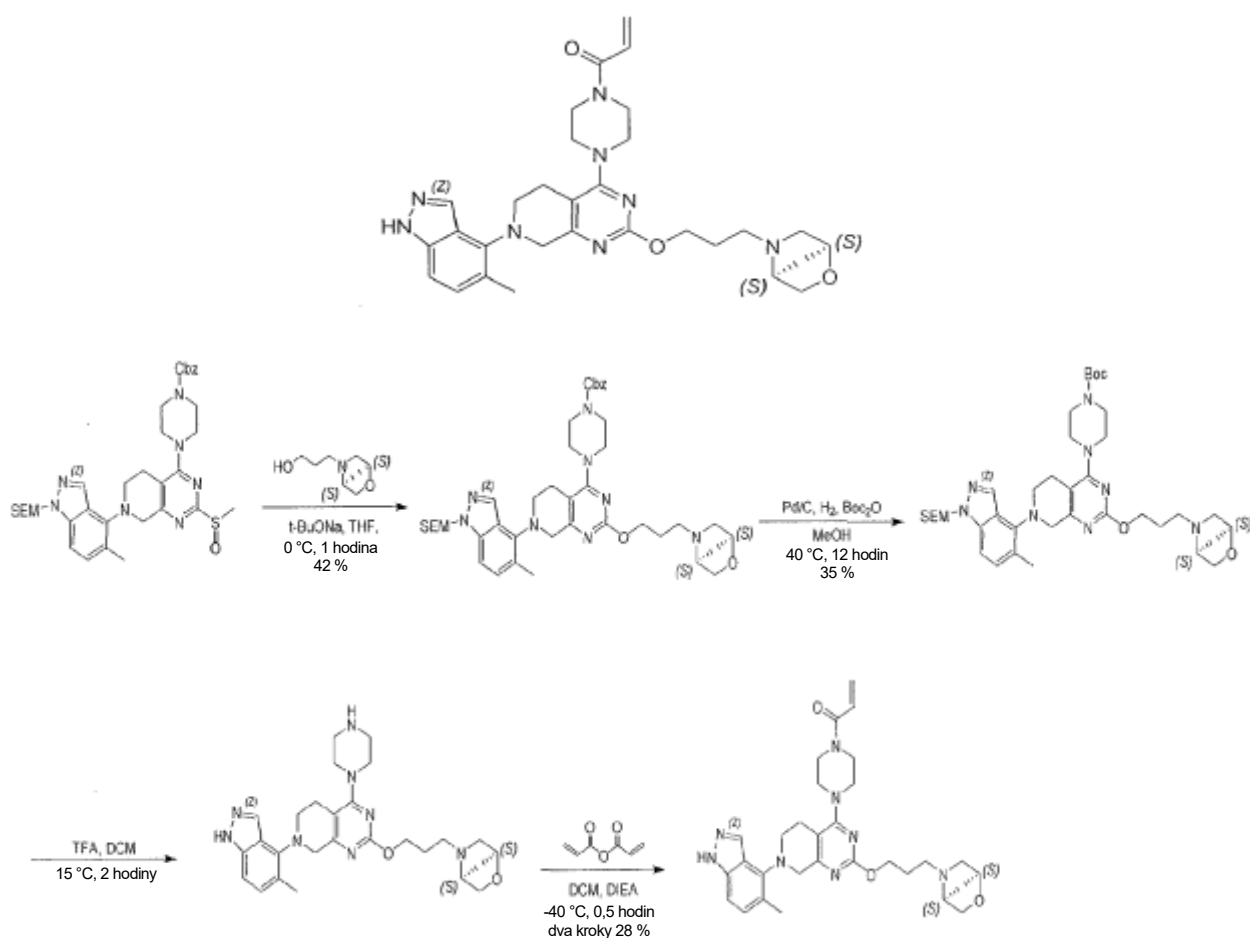
Krok C: 4-[3-[[4-piperazin-1-yl-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin: K roztoku terc-butyl-4-[2-(3-morfolinopropoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 111,72 μmol , 1 eq) v DCM (2 ml) byla při 25 °C přidána TFA (254,77 mg, 2,23 mmol, 165,43 μl , 20 eq). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. 4-[3-[[4-piperazin-1-yl-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolin (200 mg, surový, TFA) byl získán jako hnědě zbarvený olej. Surový produkt byl použit přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 547,5[M+H]⁺.

Step D: 1-[4-[2-(3-morfolinopropoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 4-[3-[[4-piperazin-1-yl-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl]oxy]propyl]morfolinu (200 mg, TFA) a DIEA (600 mg, 4,64 mmol, 808,63 μmol) v DCM (2 ml) byl při -50 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (13 mg, 103,08 μmol). Směs byla míchána při -50 °C po dobu 30 minut. Směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem (50 ml), organická vrstva byla promyta vodou (1 \times 20 ml) a solankou (1 \times 20 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (stav FA), kolona: Luna C18 150 \times 25 5 μm ; mobilní fáze: [voda(0,225% FA)-

ACN];B%: 15%–36%, 10 min.]. 1-[4-[2-(3-morfolinopropoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (18,26 mg, 28,12 mmol, dva kroky 23 %, čistota 99,6 %, FA) byl získán jako žlutá pevná látka. ES+APCI MS m/z 601,4[M+H]⁺.

Příklad 181

1-(4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: benzyl 4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1] heptan-5-yl)propan-1-olu (107 mg, 681 μmol) v THF (2 ml) byl přidán $t\text{-BuONa}$ (98,1 mg, 1,02 mmol) a následně benzyl 4-[2-methylsulfinyl]-7-[5-methyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (230 mg, 340 μmol). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla přelita do vody (10 ml) a extrahována DCM (2×10 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, zfiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,1%TFA)-ACN]; B%: 25%–55%, 12 min.) za vzniku benzyl 4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo [2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (110 mg, 143 μmol , výtěžek 42,0 %) byl získán jako žlutá pevná látka¹ ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,08–8,01 (m, 1H), 7,45–7,43 (m, 4H), 7,37–7,31 (m, 3H), 5,76 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,76–4,63 (m, 1H), 4,60–4,45 (m, 3H), 4,42 (s, 2H), 4,36–4,24 (m, 1H), 3,96–3,83 (m, 2H), 3,79–3,65 (m, 8H), 3,64–3,53 (m, 6H), 3,12–2,92 (m, 1H), 2,90–2,77 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,44–2,41 (m, 1H), 2,36–2,12 (m, 3H), 0,98–0,93 (m, 2H), 0,01–0,03 (m, 9H)

Krok B: *tert*-butyl 4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo [2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 117 μmol) a BOC₂O (51,1 mg, 234,1 μmol , 53,8 ml) v MeOH (2 ml) byl přidán Pd/C (10 %, 50 mg) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zfiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (SiO₂, DCM/MeOH = 10: 1) za vzniku *tert*-butyl 4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (30 mg, 40,8 μmol). ES+APCI MS *m/z* 735,6[M+H]⁺.

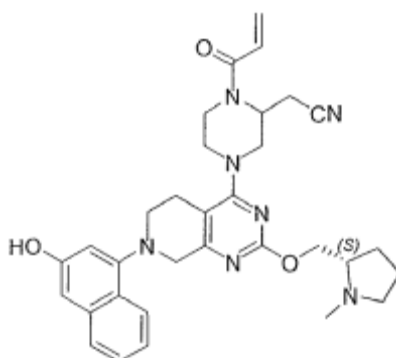
Krok C: (1*S*,4*S*)-5-(3-((7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxy)propyl)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan: K roztoku *tert*-butyl 4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo [2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1*H*-

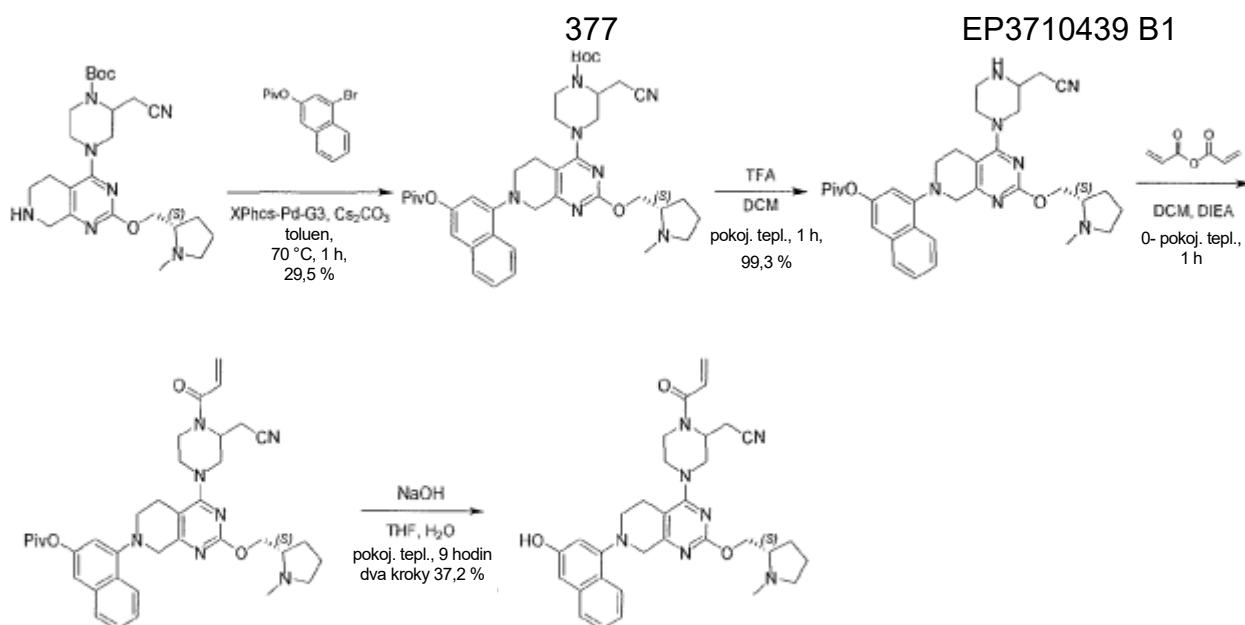
indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (30 mg, 40,8 μmol) v DCM (0,5 ml) byla po kapkách přidána TFA (770 mg, 6,75 mmol). Směs byla míchána při 15 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku (1*S*,4*S*)-5-(3-((7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)propyl)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptanu (30 mg, surový). ES+APCI MS m/z 505,5[M+H]⁺.

Step D. 1-(4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K roztoku (1*S*,4*S*)-5-(3-((7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-4-(piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)propyl)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptanu (20 mg, 39,6 μmol , 1 eq) a DIEA (30,7 mg, 238 μmol , 41,4 μl , 6 eq) v DCM (2 ml) byl při -50 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (4,00 mg, 31,7 μmol , 0,8 eq). Směs byla míchána při teplotě -40 až -20 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 35%–65%, 12 min.). Produkt 1-(4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(5-methyl-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on (6,48 mg, 11,2 μmol , dvoukrokový výtěžek 28,3 %, čistota 96,8 %) byl získán jako bílá pevná látka. ES+APCI MS m/z 559,5[M+H]⁺.

Příklad 182

2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (190 mg, 403 μmol), (4-brom-2-naftyl) 2,2-dimethylpropanoátu (248 mg, 806 μmol) a Cs_2CO_3 (394 mg, 1,21 mmol) v toluenu (5 ml) byl přidán XPhos Pd g. 3 (34,1 mg, 40,29 μmol) a reakční směs byla míchána při 70 °C po dobu 4 hodin v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs přečištěna silikagelovou chromatografií (PE : EA= 3 : 1 až 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (95 mg, 118 μmol). ES+APCI MS m/z 698,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

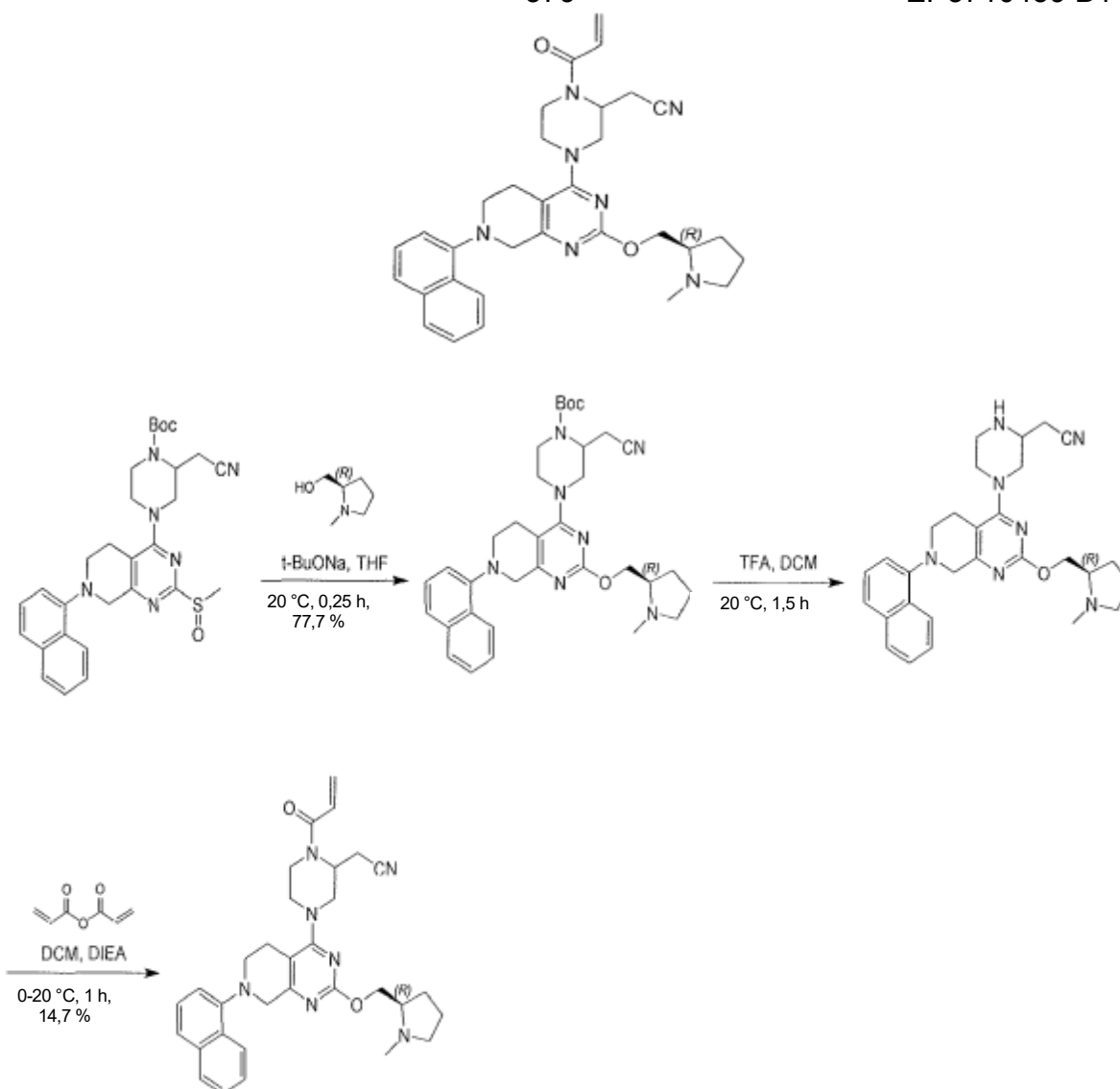
Krok B: [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (40 mg, 57,3 μmol) v DCM (0,1 ml) byla při 15 °C přidána TFA (154 mg, 1,35 mmol). Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo rozpouštědlo odstraněno ve vakuu za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (47 mg, 56,9 μmol).

Krok C: [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoát. K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (47 mg, 56,9 µmol) a DIEA (58,9 mg, 455 µmol) v DCM (1 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (10,8 mg, 85,4 µmol). Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním kapky vody. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=3 : 1 k EtOAc : MeOH =3 : 1) za vzniku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (130 mg, surový). ES+APCI MS m/z 652,5 [M+H]⁺.

Krok D: 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku [4-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl] 2,2-dimethylpropanoátu (250 mg, 384 µmol) v THF (1,5 ml) byl přidán NaOH (2M, 1,5 ml) ve vodě. Reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 9 hodin. Po dokončení byla reakční směs okyselena přidáním dvou kapek kyseliny mravenčí (20 % ve vodě) pro dosažení pH 7, a vodná vrstva byla extrahována DCM (5×10 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zfiltrány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC(kolona: Boston Green ODS 150*30 5 µm; mobilní fáze: [voda(0,225% FA)-ACN]; B%: 20%–47%, 10 min.) za vzniku 2-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (13,1 mg, 21,2 µmol). ES+APCI MS m/z 568,5 [M+H]⁺.

Příklad 183

2-[4-[2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



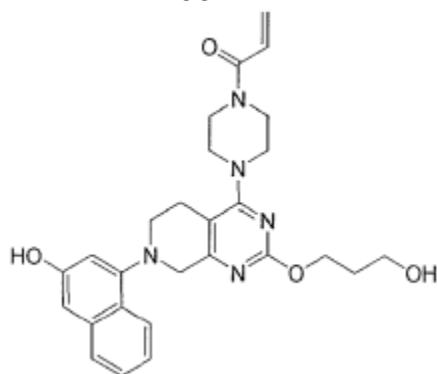
Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 549 μ mol) a [[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (126 mg, 1,10 mmol, 130 ml) v toluenu (6,00 ml) byl přidán *t*-BuONa (105 mg, 1,10 mmol). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,25 hodiny. Po dokončení byla směs zfiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EA/MeOH 50/1 až 10/1) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 427 μ mol). ES+APCI MS m/z 598,6 [M+H]⁺.

Krok B: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (270 mg, 452 μ mol) v DCM (330 ml) byla přidána TFA (515 mg, 4,52 mmol). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny a zkoncentrována ve vakuu. Poté byla přidána TFA (334 μ l). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (400 mg, surový). ES+APCI MS m/z 498,4 [M+H]⁺.

Krok C: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (276 mg, 451 μ mol) a DIEA (1,46 g, 11,3 mmol) v DCM (4,00 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (51,2 mg, 406 μ mol). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (0,5 ml) a extrahována EtOAc (2×10 ml). Kombinované organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55%–85%, 12 min.) za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (37,1 mg, 66,3 μ mol). ES+APCI MS m/z 552,4 [M+H]⁺.

Příklad 184

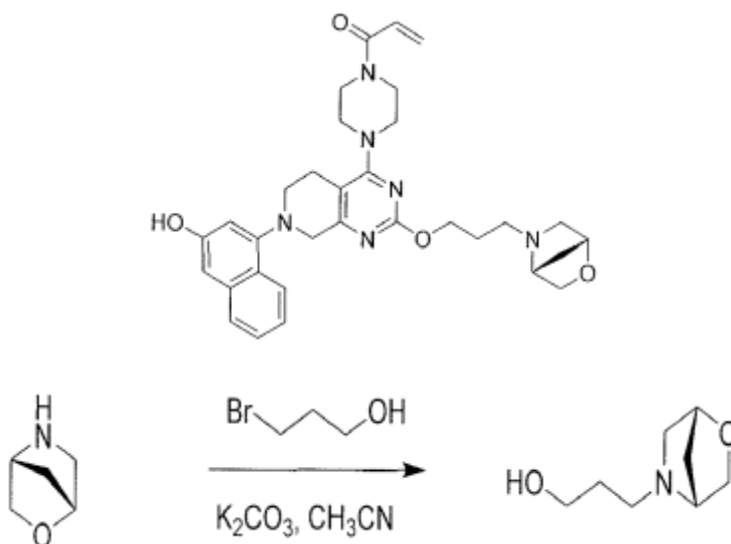
1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-hydroxypropoxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



1-[4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-(3-hydroxypropoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on byl připraven podle **příkladu 136** nahrazením 3-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxypropan-1-olu za 2-(3-methoxypyrrolidin-1-yl)ethanol v kroku B. ES+APCI MS m/z 490,3 [M+H]⁺.

Příklad 185

1-(4-(2-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



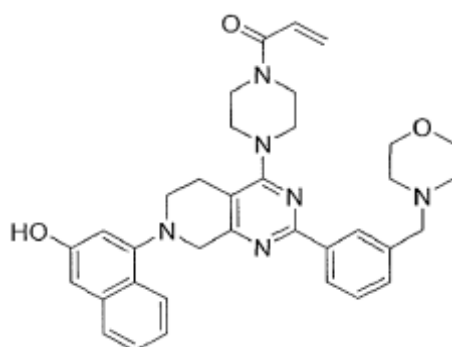
Krok A: 3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol: Do lahvičky byla přidána (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan HCl sůl (0,250 g, 2,522 mmol), CH₃CN (5,04 ml) a 3-brom-1-propanol (0,274 ml, 3,026 mmol). Poté byl přidán K₂CO₃ (1,05 g, 7,57 mmol) a směs byla zahřáta na 50 °C, při které byla míchána 16 hodin. Směs byla poté ochlazena na teplotu okolí, zředěna CH₂Cl₂, zfiltrována a pevná látka byla promyta CH₂Cl₂. Filtrát byl poté zkoncentrován a surový

olej byl přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (5% MeOH/DCM s 0,2% NH₄OH), čímž byl získán produkt jako bezbarvý olej.

Krok B: 1-(4-(2-(3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Syntetizováno podle metody v Příkladu_127 za použití následujícího postupu namísto postupu uvedeného v kroku D. Do lahvičky byl přidán 3-((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol (0,171 g, 1,09 mmol) a benzyloxy 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (0,125 g, 0,218 mmol) a následně dioxan (0,435 ml). Poté byl přidán Cs₂CO₃ (0,213 g, 0,653 mmol) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 15 hodin. Reakce byla zředěna CH₂Cl₂, zfiltrována a zbytek pevné látky byl promyt CH₂Cl₂. Filtrát byl poté vysušen nad Na₂SO₄, zfiltrován a zkoncentrován. Surový zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (4% MeOH/DCM s 0,2% NH₄OH), čímž byl získán produkt ve formě žluté pěny. ES+APCI MS m/z 571,2 [M+H]⁺.

Příklad 186

Benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-(morfolinomethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát

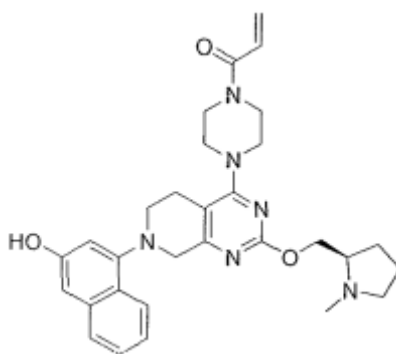


Benzyl 4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-(morfolinomethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Syntetizován podle metody v příkladu 127 s použitím následujícího postupu namísto postupu uvedeného v kroku D. K roztoku benzyloxy 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

yl)piperazin-1-karboxylátu (0,150 g, 0,261 mmol) a hydrochlorid pinakolesteru kyseliny 3-(4-morfolinomethyl)-fenylboronové (0,266 g, 0,784 mmol) v dioxanu (2,61 ml) byl přidán Na_2CO_3 (0,523 ml, 1,0452 mmol, 2,0M aq). Směs byla odplyněna probubláváním argonu po dobu 5 minut. Poté bylo přidáno tetrakis(trifenylfosfin)palladium (0) (0,030 g, 0,026 mmol) a směs byla zahřata na 95 °C, při které byla míchána 7 hodin. Reakce byla ochlazena na teplotu okolí a poté zředěna CH_2Cl_2 a zfiltrována. Pevná látka byla promyta CH_2Cl_2 . Filtrát byl poté vysušen nad Na_2SO_4 , zfiltrován a zkoncentrován. Surový zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (30–50% EtOAc/DCM), čímž byl získán produkt ve formě žluté pěny. ES+APCI MS m/z 591,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 187

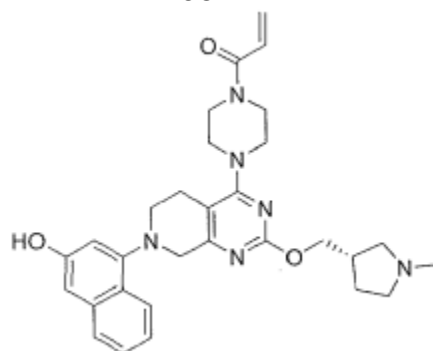
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž N-methyl-D-prolinol byl v kroku D nahrazen N-methyl-L-prolinolem. ES+APCI MS m/z 529,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 188

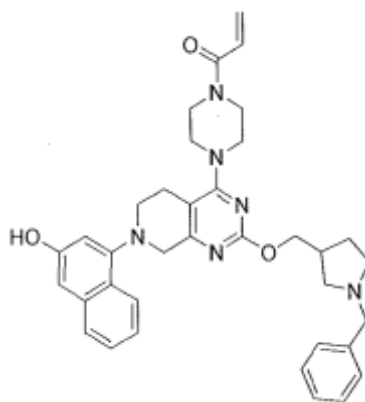
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen (3S)-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-methanolem. ES+APCI MS m/z 529,2 [M+H]⁺.

Příklad 189

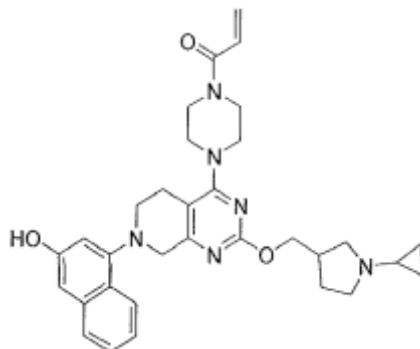
1-(4-(2-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-(4-(2-((1-benzylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl (1-benzylpyrrolidin-3-yl)methanol nahrazen N-methyl-L-prolinolem. ES+APCI MS m/z 605,3 [M+H]⁺.

Příklad 190

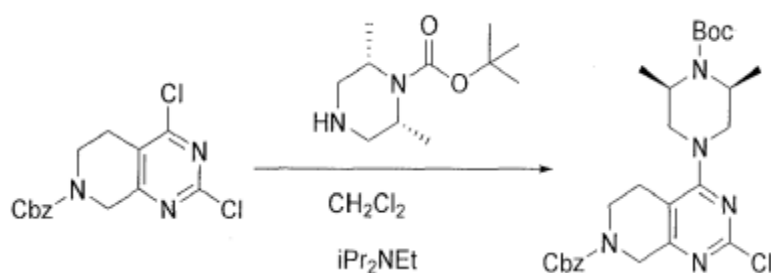
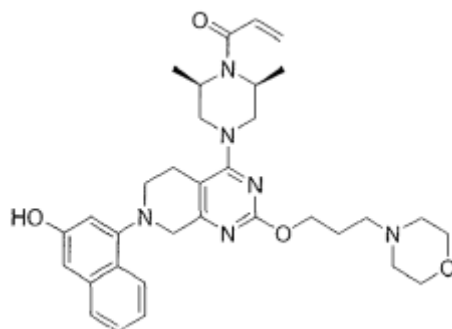
1-(4-(2-((1-cyklopropylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



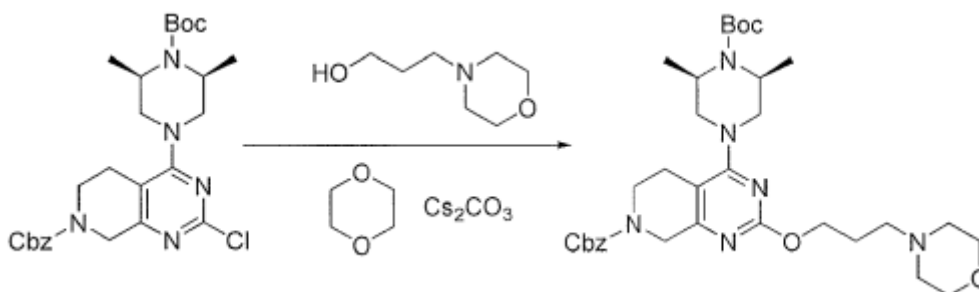
1-(4-(2-((1-cyklopropylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen (1-cyklopropyl-3-pyrrolidinyl)methanolem. ES+APCI MS m/z 555,3 [M+H]⁺.

Příklad 191

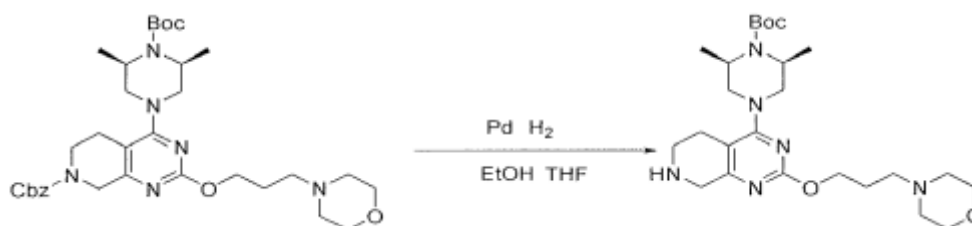
1-((2S,6R)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



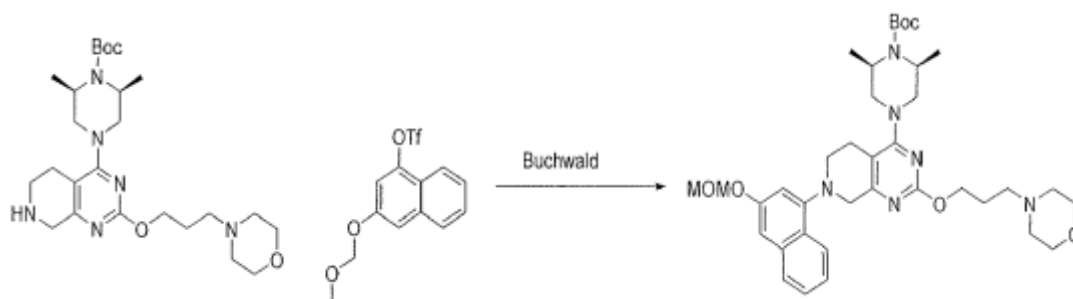
Krok A: benzyl 4-((3S,5R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Suspenze benzyl-2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (500 mg, 1,48 mmol), terc-butyl cis-2,6-dimethylpiperazin-1-karboxylátu (349 mg, 1,63 mmol) a DIEA (0,26 ml) v *N,N*-dimethylacetamidu (1 ml) byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a 1M NaHCO₃ (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta 2M Na₂CO₃ a solným roztokem (po 2 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelové koloně Redisep 24g za použití 20 až 50 % EtOAc v hexanu jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (0,440 g, 58 %). ES+APCI MS m/z 516,2 [M+H]⁺.



Krok B: benzyl 4-((3S,5R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Směs benzyl 4-((3S,5R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (400 mg, 0,775 mmol), 3-morfolinopropan-1-olu (400 mg, 2,33 mmol, 5 eq.), uhličitanu cesného (1,26 g, 3,88 mmol, 5 eq.) a dioxanu (3 ml) ve 4ml lahvičce byla probublána dusíkem. Lahvička byla uzavřena a směs byla míchána při 110 °C po dobu 20 hodin a poté při 120 °C přes noc. Reakce byla ochlazená, zředěna EtOAc (10 ml), přefiltrována přes celit a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, Redisep 40g, za použití 2 až 10% MeOH/DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku světle žluté amorfnní pevné látky (272 mg, 56 %).

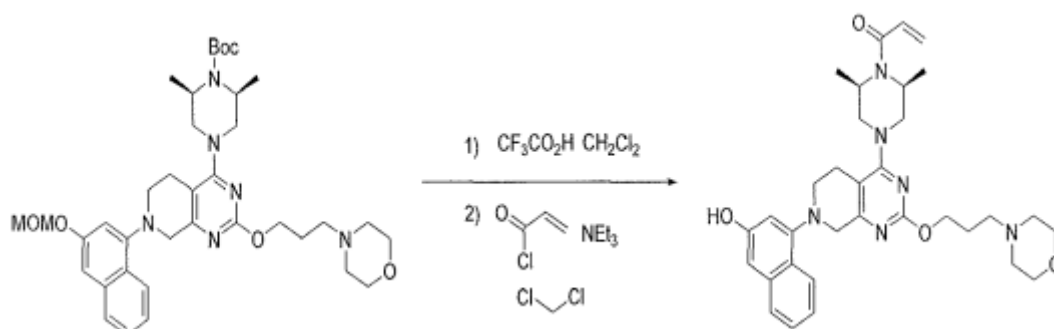


Krok C: terc-butyl (2S,6R)-2,6-dimethyl-4-(2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-((3S,5R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (272 mg, 0,095 mmol), palladia na uhlíku (50 mg, *typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O*), EtOH (5 ml) a THF (5 ml) byl probubláván vodíkem a míchán v atmosféře H₂ (gumový balonek) po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes celit a celit byl promyt EtOH (2×2 ml). Kombinované organické látky byly odpařeny ve vakuu a sušeny ve vysokém vakuu po dobu 2 dnů za vzniku bělavé pěny (205 mg, 96 %). ES+APCI MS m/z 491,3 [M+H]⁺.



Krok D: terc-butyl (2S,6R)-4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-karboxylát: K míchané suspenzi tris(dibenzylideneacetonu)dipalladia (0) (19 mg, 0,020 mmol) v suchém odplyněném toluenu (0,5 ml) při pokojové teplotě v atmosféře dusíku byl přidán (+/-)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftyl (24 mg, 0,038 mmol). Směs byla poté zahřívána na 100 °C po dobu 15 minut. Vzniklá tmavá směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán pevný t-butoxid sodný (39 mg, 0,41 mmol), následovaný roztokem 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethanesulfonátu (82 mg, 0,25 mmol) a terc-butyl (2S,6R)-2,6-dimethyl-4-(2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátem (100 mg, 0,20 mmol) v odplyněném suchém toluenu (0,5 ml). Baňka se uzavřela a za stálého míchání byla zahřívána na 100 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla ochlazena a rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml). Organická vrstva byla oddělena a promyta solným roztokem, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, Redisep 40 g, za použití 4% MeOH + 0,1% NH₄OH v DCM jako

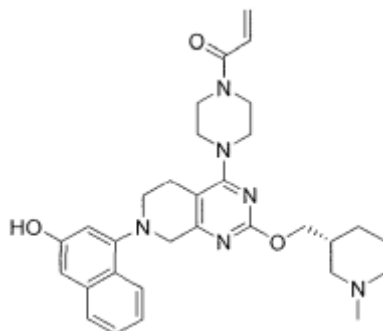
eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (87 mg, 63 %). ES+APCI MS m/z 684,3 [M+H]⁺.



Krok E: 1-((2S,6R)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Terc-butyl (2S,6R)-4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2,6-dimethylpiperazin-1-karboxylát (87 mg, 0,129 mmol) byl rozpuštěn v 1M TFA/DCM. Reakční směs se zbarvila do červenohněda a poté do tmavě červená. Analýza LCMS indikovala neselektivní deprotektci Boc a MOM. Po 30 minutách míchání při pokojové teplotě bylo přidáno dalších 0,2 ml TFA a reakční směs byla ponechána při pokojové teplotě dalších 30 minut. Vzniklá dvoufázová směs byla odpařena ve vakuu, rozdělena mezi vodu (5 ml) a DCM (10 ml) + NEt₃ (0,5 ml) a organická vrstva byla oddělena. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, Redisep 40g, za použití 6% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku dalšího zbytku, který byl přečištěn na reverzní fázi, C18, 5–95% MeCN-H₂O + 0,1% TFA za vzniku produktu, o kterém se předpokládá, že je bis-sůl s TFA (1,35 mg, 1,3%). ES+APCI MS m/z 587,3 [M+H]⁺.

Příklad 192

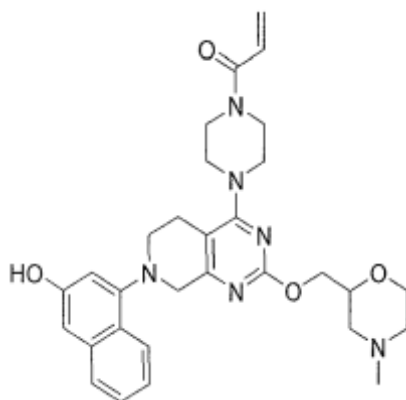
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen sloučeninou 3-piperidinemethanol,1-methyl-,(3R)-. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 193

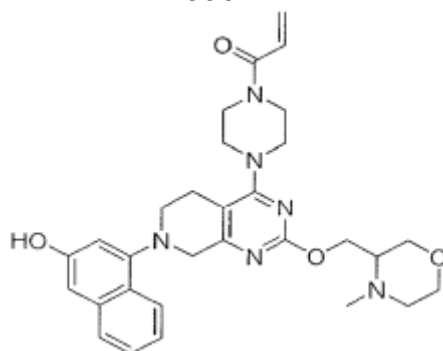
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen (4-cyklopropyl-2-pyrrolidinyl)methanolem. ES+APCI MS m/z 545,3 [M+H]⁺.

Příklad 194

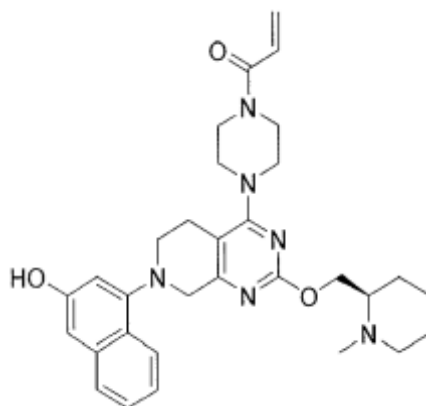
1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen 4-methyl-3-(hydroxymethyl)morfolinem. ES+APCI MS m/z 545,2 [M+H]⁺.

Příklad 195

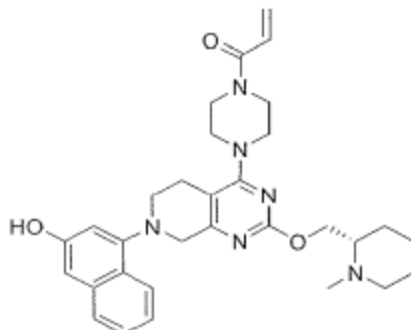
(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(R)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen (R)-(1-methylpiperidin-2-yl)methanolem. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 196

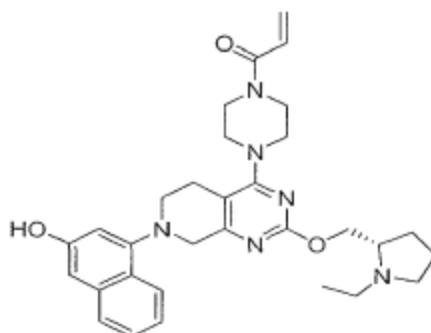
(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(S)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen (S)-(1-methylpiperidin-2-yl)methanolem. ES+APCI MS m/z 543,2 [M+H]⁺.

Příklad 197

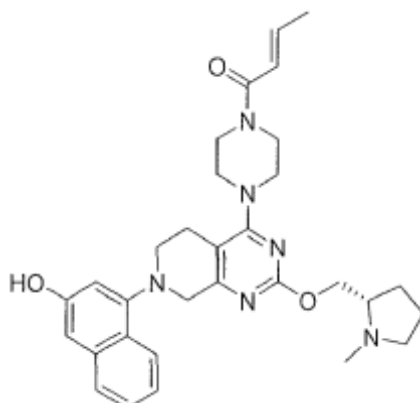
(S)-1-(4-(2-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



(S)-1-(4-(2-((1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku D byl N-methyl-L-prolinol nahrazen [(2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanolem. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 198

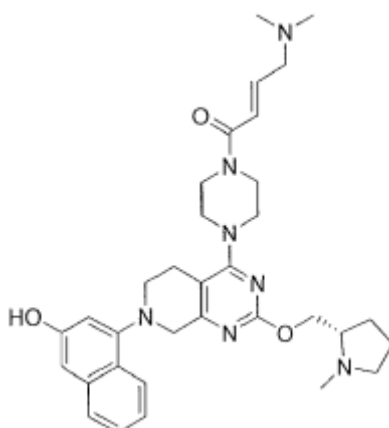
(S,E)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on



(S,E)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku F byl akryloylchlorid nahrazen transkrotonylchloridem. ES+APCI MS m/z 543,2[M+H]⁺.

Příklad 199

(S,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on

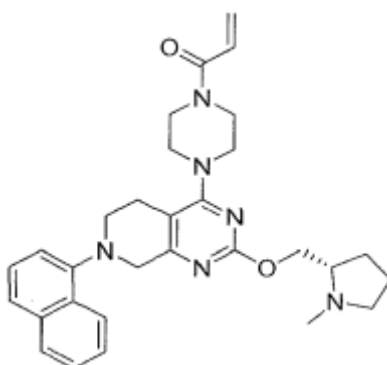


(S,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle příkladu 127,

přičemž postup v kroku F byl nahrazen následujícím postupem. 7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(piperazin-1-yl)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydropyrido[3,4-d]pyrimidin (150 mg, 0,288 mmol) byl rozpuštěn v DCM (5 ml) a ošetřen kyselinou (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enovou (74,4 mg, 0,576 mmol) a Hunigovou bází (252 μ l, 1,44 mmol). K této směsi byly přidány EDC (55,2 mg, 0,288 mmol) a HOBT (38,9 mg, 0,288 mmol) v čisté práškové formě. Reakční směs byla míchána 1 hodinu při pokojové teplotě a zahřívána další 3 hodiny na 35 °C.. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a přečištěna na zařízení CombiFlash (0% – 15% DCM/MeOH s 1% NH₄OH modifikátorem). Všechny frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4a,5,6,7,8,8a-hexahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-onu (105 mg, 0,166 mmol, výtěžek 57,7 %). Produkt následoval zbytek příkladu 127 za vzniku (S,E)-4-(dimethylamino)-1-(4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-en-1-onu (14,8 mg, 0,025 mmol, výtěžek 15,2 %). ES+APCI MS m/z 586,3[M+H]⁺.

Příklad 200

(S)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

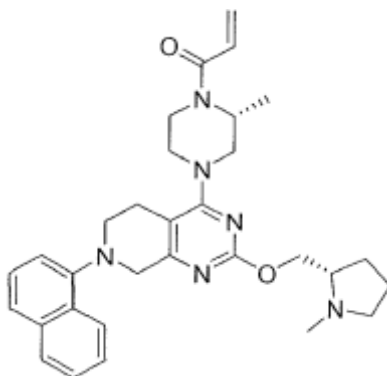


(S)-1-(4-(2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku C byl naftalen-1-yl

trifluormethanesulfonátu nahrazen za 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethanesulfonát a krok F nebyl proveden. ES+APCI MS m/z 513,3 [M+H]⁺.

Příklad 201

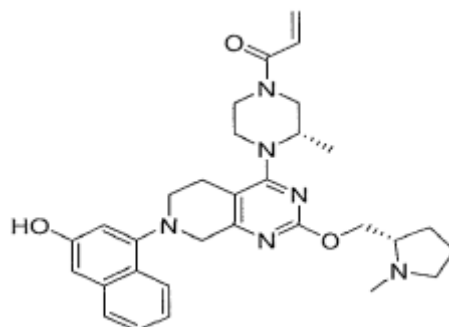
1-((R)-2-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-((R)-2-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku a byl nahrazen (R)-benzyl 2-methylpiperazin-1-karboxylátu za benzyl piperazin-1-karboxylát a v kroku C byl nahrazen naftalen-1-yl trifluormethanesulfonátu za 3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl trifluormethanesulfonát, krok F nebyl proveden. ES+APCI MS m/z 527,3 [M+H]⁺.

Příklad 202

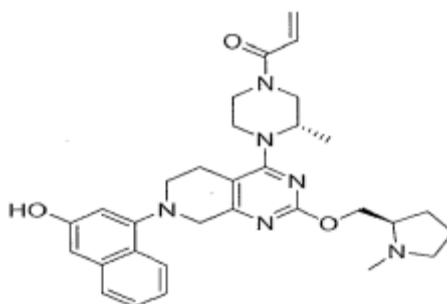
1-((S)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



1-((S)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku a byl nahrazen benzyl (S)-3-methylpiperazin-1-karboxylát za benzyl piperazin-1-karboxylát. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 203

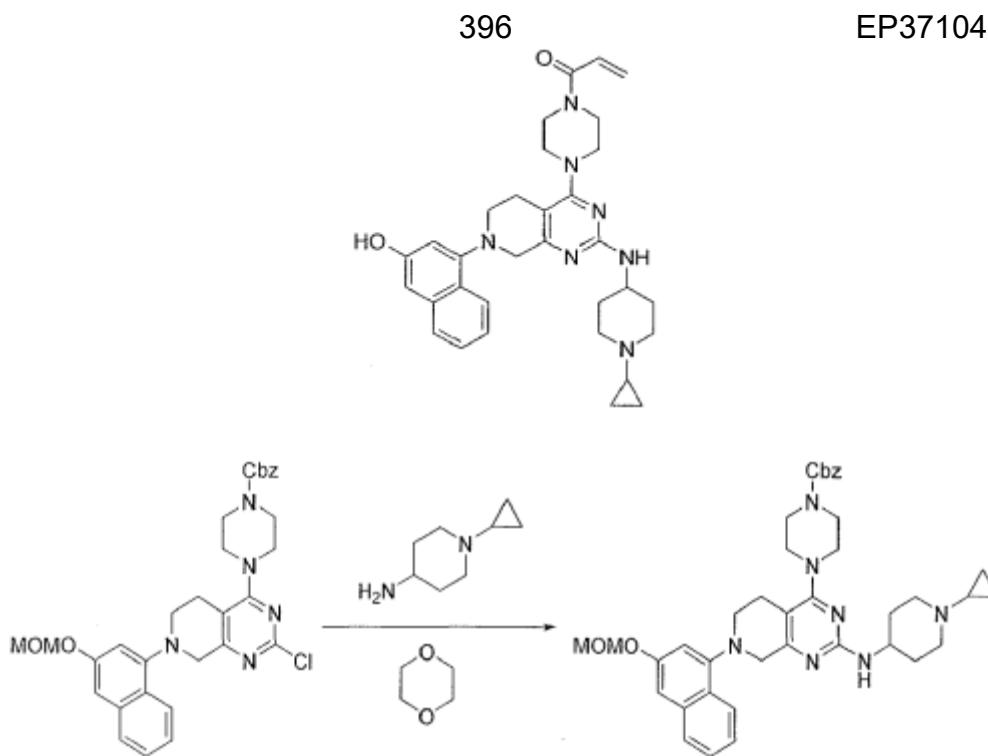
1-((S)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



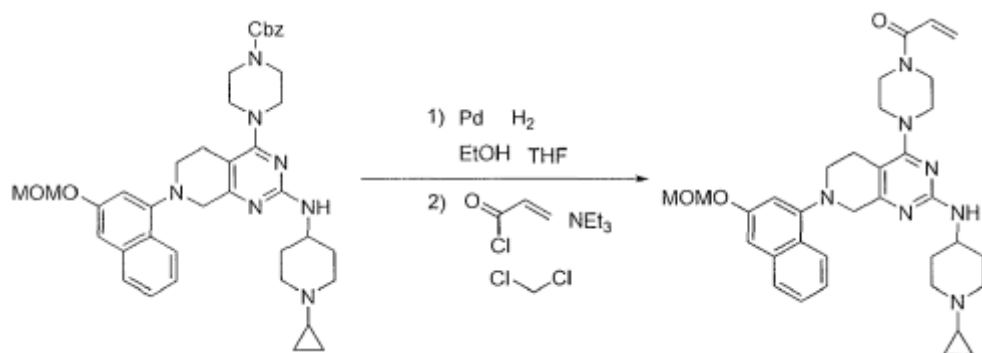
1-((S)-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 127**, přičemž v kroku a byl nahrazen benzyl (S)-3-methylpiperazin-1-karboxylát za benzyl piperazin-1-karboxylát a v kroku D byl nahrazen N-methyl-D-prolinol za N-methyl-L-prolinol. ES+APCI MS m/z 543,3 [M+H]⁺.

Příklad 204

1-(4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)amino)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

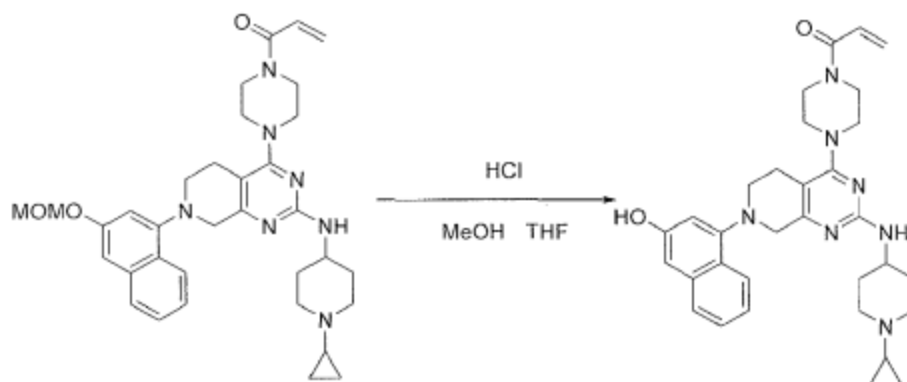


Krok A: benzyl 4-(2-((1-cyklopropyl)piperidin-4-yl)amino)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,13 mmol), 1-cyklopropylpiperidin-4-aminu (55 mg, 0,39 mmol) a dioxanu (0,5 ml) byla zahřívána na 120 °C po dobu 36 hodin. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (10 ml) a vodu (3 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu a zbytek chromatografován na oxidu křemičitém, Redisep 24 g, za použití 6 až 10% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (43 mg, 49 %). ES+APCI MS m/z 678,3 [M+H]⁺.



Krok B: 1-(4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)amino)-7-(3-

(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl 4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)amino)-7-(3-(methoxymethoxy)-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (43 mg, 0,063 mmol), palladia na uhlíku (20 mg, *typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O*), EtOH (1,5 ml) a THF (1,5 ml) byl probubláván vodíkem a míchán v atmosféře H₂ (gumový balónek) po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes celit a celit byl promyt EtOH (2×2 ml). Kombinované organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml) a za míchání ochlazen na ledové lázni. Poté byl najednou přidán teretylamin (0,03 ml) a akryloylchlorid (10 μl). Po 1 min při -5 °C byla reakce zklidněna NH₄OH (0,05 ml) a odpařena ve vakuu. Zbytek byl míchán 5 minut s DCM (5 ml), filtrován a chromatografován na silikagelu, Redisep 12g, za použití 6 až 20% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (22 mg, 48 %). ES+APCI MS m/z 598,3 [M+H]⁺.

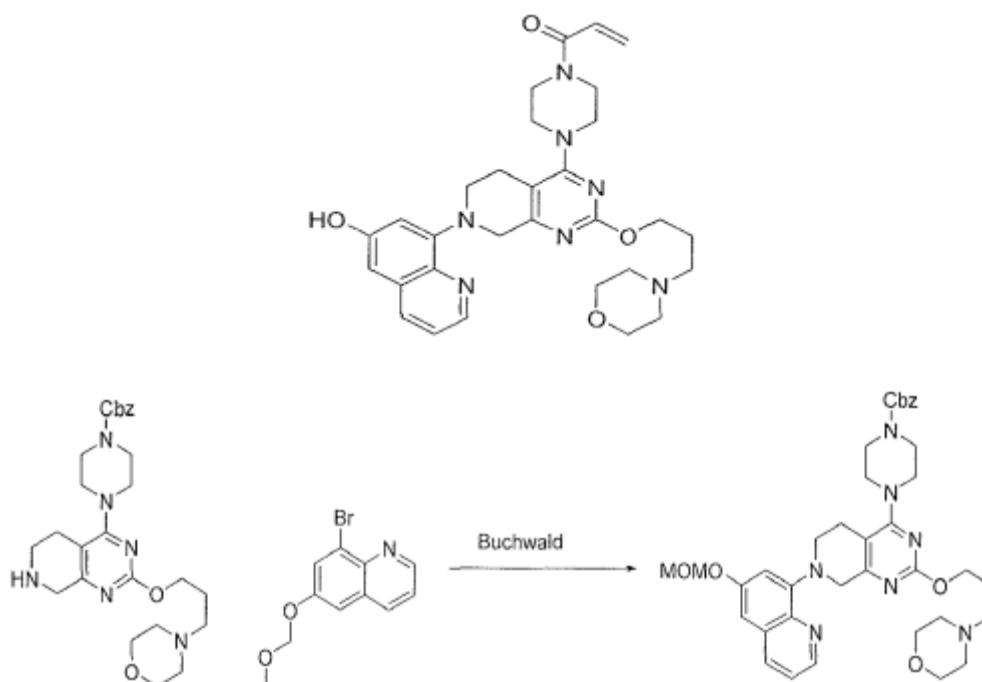


Krok C: 1-(4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)amino)-7-(3-hydroxynaftalen-
1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K
 míchanému roztoku 1-(4-(2-((1-cyklopropylpiperidin-4-yl)amino)-7-(3-(
 (methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-
 yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (22 mg, 0,037 mmol) ve směsi MeOH a THF 1 : 1
 (3 ml) byl v jedné dávce přidán 6M vodný roztok HCl (0,3 ml, 34 eq.) a vzniklý roztok
 byl zahříván s mícháním při 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená
 na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a 0,5M Na₂CO₃ (10 ml)
 a organická vrstva byla oddělena. Kombinované organické látky byly promyty solným
 roztokem (3 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl

chromatografován na oxidu křemičitém, Redisep 12g, za použití 8 až 10% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (15 mg, 74 %). ES+APCI MS m/z 554,3 [M+H]⁺.

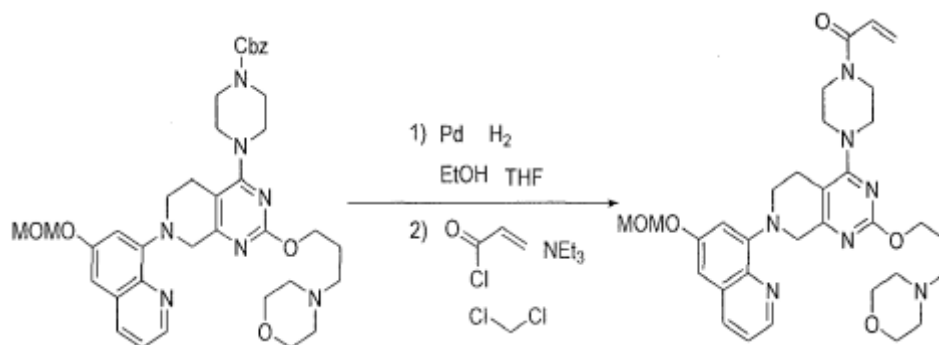
Příklad 205

1-(4-(7-(6-hydroxyquinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

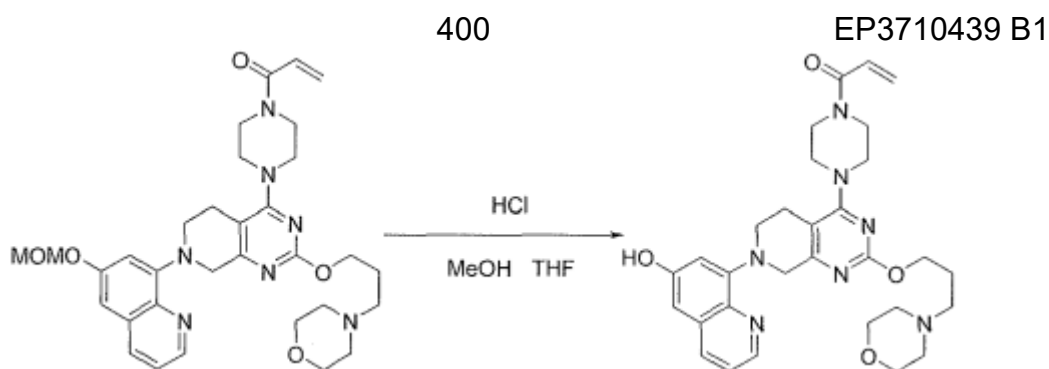


Krok A: benzyl 4-(7-(6-(methoxymethoxy)chinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K míchané suspenzi tris(dibenzylideneacetonu)dipalladia (0) (17 mg, 0,019 mmol) v odplyněném suchém toluenu (0,5 ml) v atmosféře dusíku při pokojové teplotě byl přidán (+/-)-2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl (24 mg, 0,038 mmol) a směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 15 minut. Tmavá směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a poté byl přidán pevný t-butoxid sodný (36 mg, 0,38 mmol), následovaný roztokem 8-brom-6-(methoxymethoxy)chinolinu (61 mg, 0,23 mmol) a benzyl 4-(2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (94 mg, 0,19 mmol) v odplyněném suchém toluenu (0,5 ml). Baňka byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml) a organické vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem,

vysušena nad Na_2SO_4 a odpařena ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu, Redisep 24g, za použití 4 až 10% MeOH v dichlormethanu (+0,2% NH_4OH) jako eluentu za vzniku žluté pevné látky (28 mg, 22 %). ES+APCI MS m/z 684,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



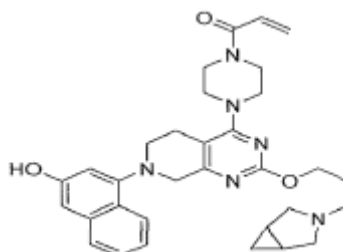
Krok B: 1-(4-(7-(6-(methoxymethoxy)chinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl 4-(7-(6-(methoxymethoxy)chinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (28 mg, 0,095 mmol), Pd/C (15 mg, typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H_2O), EtOH (2 ml) a THF (2 ml) byl probubláván vodíkem a míchán v atmosféře H_2 (gumový balónek) po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes celit, celit byl promyt EtOH (2×2 ml) a kombinované organické látky byly odpařeny ve vakuu. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v DCM (5 ml) a s mícháním ochlazena v ledové solné lázni. Poté byl v jedné dávce přidán triethylamin (0,04 ml, 3 eq.) a následně akryloylchlorid (16 μl , 2 eq.). Po 1 min při $-5\text{ }^\circ\text{C}$ byla reakce zklidněna NH_4OH (0,05 ml) a odpařena ve vakuu. Směs byla přefiltrována přes bavlněnou zátku, chromatografována na silikagelu, Redisep 12g, za použití 6 až 10% MeOH v DCM + 0,2% NH_4OH jako eluentu za vzniku dalšího zbytku, který byl přečištěn na reverzní fázi, C18, 5 až 95% MeCN, +0,1% HCO_2H za vzniku produktu, o kterém se předpokládá, že se jedná o bis-formátovou sůl, jako žluté pevné látky (12 mg, 42 %). ES+APCI MS m/z 604,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

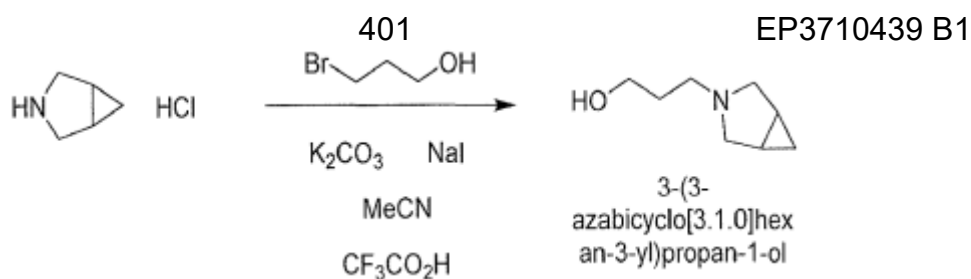


Krok C: 1-(4-(7-(6-hydroxyquinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K míchanému roztoku 1-(4-(7-(6-(methoxymethoxy)chinolin-8-yl)-2-(3-morfolinopropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (12 mg, 0,017 mmol) ve směsi MeOH a THF 1 : 1 (1 ml) byl v jedné dávce přidán 6M vodný roztok HCl (0,1 ml, 35 eq.) a vzniklý roztok byl zahříván s mícháním při 50 °C po dobu 1,5 hod. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a 0,5M Na-fosfátový pufr s pH 8 (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Kombinované organické látky byly promyty solným roztokem (1 ml), vysušeny nad Na₂SO₄a odpařeny ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, Redisep 12g, za použití 7 až 10% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku zbytku, který byl přečištěn chromatografií na reverzní fázi, C18, 5 až 95% MeOH + 0,1% TFA,) za vzniku produktu ve formě tris TFA soli jako bezbarvé pevné látky (4,87 mg, 31 %). ES+APCI MS m/z 560,3 [M+H]⁺.

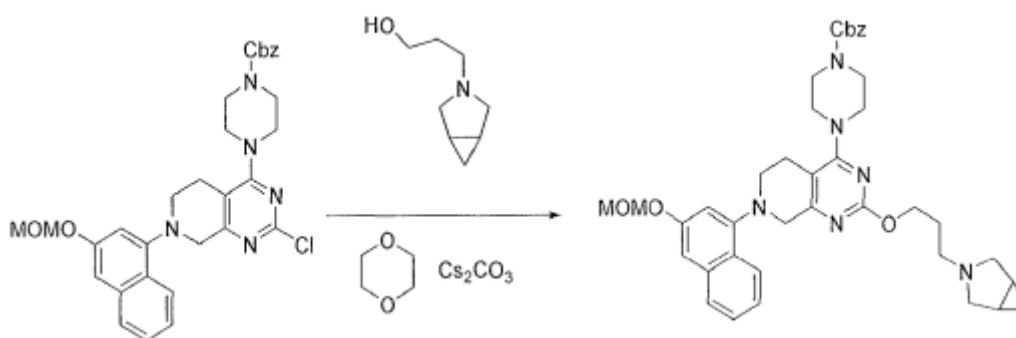
Příklad 206

1-(4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



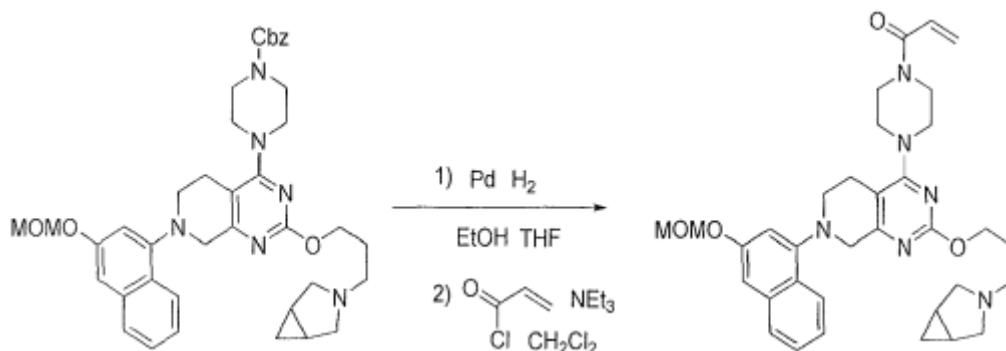


Krok A: 3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propan-1-ol. Směs 3-azabicyklo[3,1,0]hexanhydrochloridu (200 mg, 1,67 mmol), 3-bromopropan-1-olu (166 μ l, 1,84 mmol, 1,1 eq.), K_2CO_3 (0,69 g, 5,02 mmol, 3 eq.), NaI (251 mg, 1,67 mmol, 1 eq.) a acetonitrilu (2 ml) ve 4ml lahvičce byla probublána N_2 . Lahvička byla uzavřena a míchána při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Směs byla zředěna vodou (2 ml) a extrahována etherem (15 ml). Roztok etheru byl promyt solným roztokem, vysušen nad Na_2SO_4 , dekantován do hruškovité baňky a byla přidána kyselina trifluoroctová (128 μ l, 1 eq), a směs byla zkoncentrována na ~5 ml. Horní etherová vrstva byla dekantována a zlikvidována, zbytková olejovitá kapalina byla přes noc vysušena ve vakuu. Olejovitá kapalina byla zředěna vodou (0,5 ml), poté byl za míchání přidán ether (10 ml) a následně 50% NaOH (0,2 ml, 2,5 mmol, 2 eq.). Vrstvy byly odděleny, organický roztok byl vysušen nad KOH a pečlivě zkoncentrován v atmosféře dusíku za vzniku surového 3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propan-1-olu jako bezbarvého oleje. Produkt byl použit v dalším stupni bez dalšího čištění.

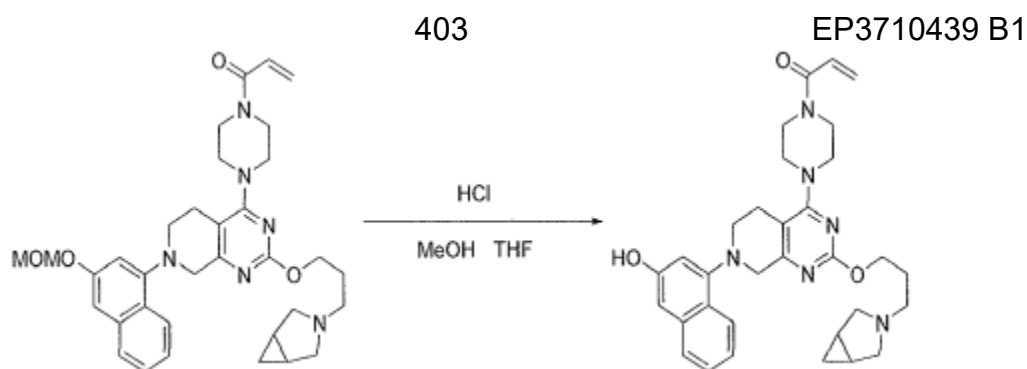


Krok B: Benzyl 4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,13 mmol), surový 3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propan-1-ol (55 mg, 0,39 mmol, 3 eq.), Cs_2CO_3 (213 mg, 0,65 mmol, 5 eq.) a dioxan (0,5 ml) v 1,7ml lahvičce byl probublán dusíkem. Lahvička byla uzavřena a míchána při 120 °C po celý víkend.

Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena nad Na₂SO₄, odpařena ve vakuu a zbytek se chromatografoval na silikagelu, Redisep 24g, za použití 4 až 10% MeOH +1% NH₄OH jako eluentu za vzniku produktu. ES+APCI MS m/z 679,3 [M+H]⁺.



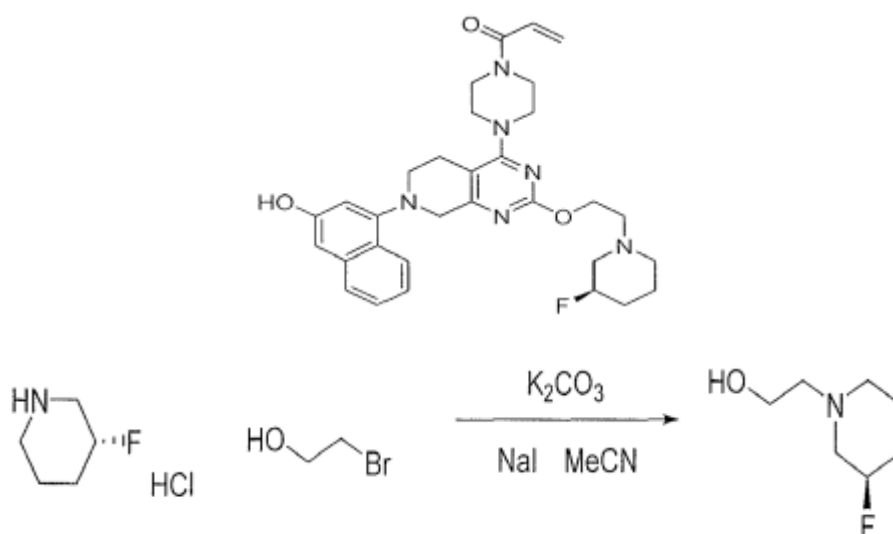
Krok C: 1-(4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl 4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (49 mg, 0,072 mmol), palladia na uhlíku (12 mg, typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O), EtOH (1,5 ml) a THF (1,5 ml) byla probublána vodíkem a míchána v atmosféře H₂ (gumový balónek) po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes celit a celit byl promyt EtOH (2×2 ml). Kombinované organické látky byly odpařeny ve vakuu. Vzniklá bezbarvá pevná látka byla rozpuštěna v DCM (5 ml), za míchání ochlazena v ledové solné lázni a v jedné dávce byl přidán triethylamin (0,04 ml, 3 eq.) a následně akryloylchlorid (16 μl, 2 eq.). Po 1 min při -5 °C byla reakce zklidněna NH₄OH (0,05 ml) a odpařena ve vakuu. Surový produkt byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přefiltrován přes bavlněnou zátku a chromatografován na silikagelu, Redisep 12g, za použití 6 až 10% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (30 mg, 69 %). ES+APCI MS m/z 599,3 [M+H]⁺.



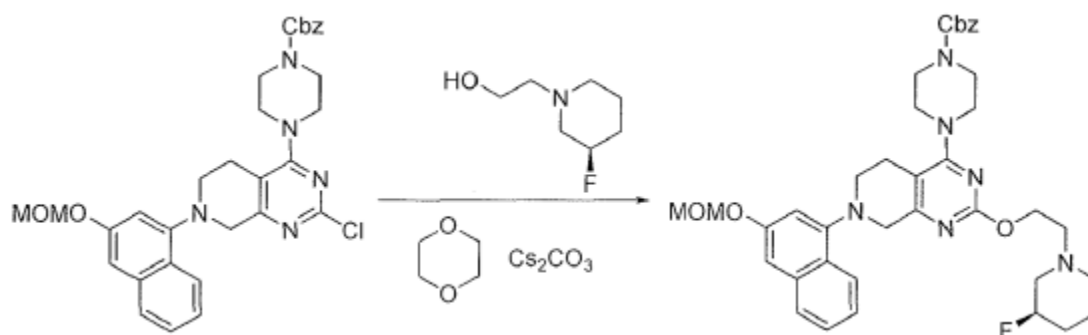
Krok D: 1-(4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K míchanému roztoku 1-(4-(2-(3-(3-azabicyklo[3,1,0]hexan-3-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (30 mg, 0,050 mmol) ve směsi MeOH a THF 1 : 1 (3 ml) byl přidán 6M vodný roztok HCl (0,3 ml, 36 eq.) a roztok byl zahříván s mícháním při 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a 0,5M Na₂CO₃ (5 ml) a vrstvy odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na oxidu křemičitém, Redisep 12g, za použití 6% MeOH v DCM + 0,2% NH₄OH jako eluentu za vzniku bezbarvé pevné látky (20,62 mg, 74 %). ES+APCI MS m/z 555,4 [M+H]⁺.

Příklad 207

(R)-1-(4-(2-(2-(3-fluorpiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



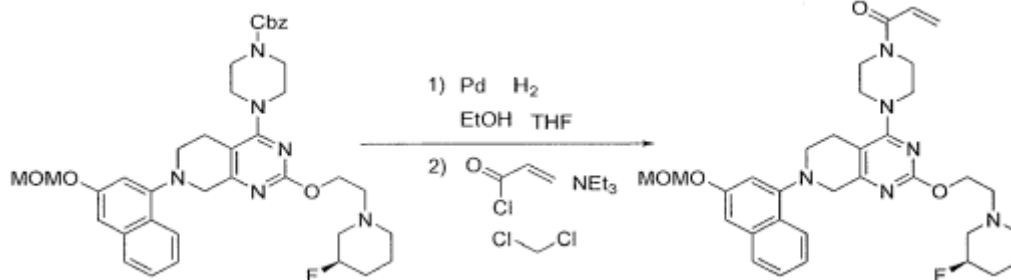
Krok A: (R)-2-(3-fluorpiperidin-1-yl)ethan-1-ol. Směs R-3-fluorpiperidin hydrochloridu (209 mg, 1,50 mmol), 2-bromethan-1-olu (117 μ l, 1,65 mmol, 1,1 eq), K_2CO_3 (0,62 g, 4,5 mmol, 3 eq), jodidu sodného (225 mg, 1,5 mmol, 1 eq) a acetonitrilu (2 ml) v nádobce o obsahu 4 ml byla propláchnuta N_2 . Nádobka byla uzavřena a provádělo se míchání při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Výsledná suspenze byla zředěna vodou (2 ml) a extrahována etherem (15 ml). Roztok etheru byl promyt solným roztokem, vysušen nad Na_2SO_4 a dekantován do hruškovité baňky a byla přidána kyselina trifluoroctová (115 μ l, 1 eq) a směs byla zkoncentrována na ~ 5 ml. Horní etherová vrstva byla dekantována, zbytková olejovitá kapalina byla vysušena ve vakuu přes noc. Olejovitá kapalina byla za míchání zředěna vodou (0,5 ml) a etherem (10 ml), následoval přídavek 50 % NaOH (0,2 ml, 2,5 mmol, 2 eq). Vrstvy byly odděleny, organický roztok byl vysušen nad KOH, přefiltrován a pečlivě zkoncentrován pod dusíkem za vzniku surového aminoalkoholu jako bezbarvého oleje (120 mg, 54 %).



Krok B: Benzyl (R)-4-(2-(2-(3-fluorpiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,13 mmol), surového (R)-2-(3-fluorpiperidin-1-yl)ethan-1-olu (58 mg, 0,39 mmol), Cs_2CO_3 (213 mg, 0,65 mmol) a dioxanu (0,5 ml) byla v nádobce o obsahu 1,7 ml čištěna dusíkem. Nádobka byla uzavřena a při 110 °C se provádělo míchání po dobu 48 hodin. Reakční směs byla ochlazená, zředěna EtOAc (1 ml), přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt EtOAc (2 × 2 ml) a spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na oxidu křemičitém, Redisep 24 g, za použití 6 % MeOH v DCM + 0,2 % NH_4OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (30 mg, 34 %). ES+APCI MS m/z 685,4 $[M+H]^+$.

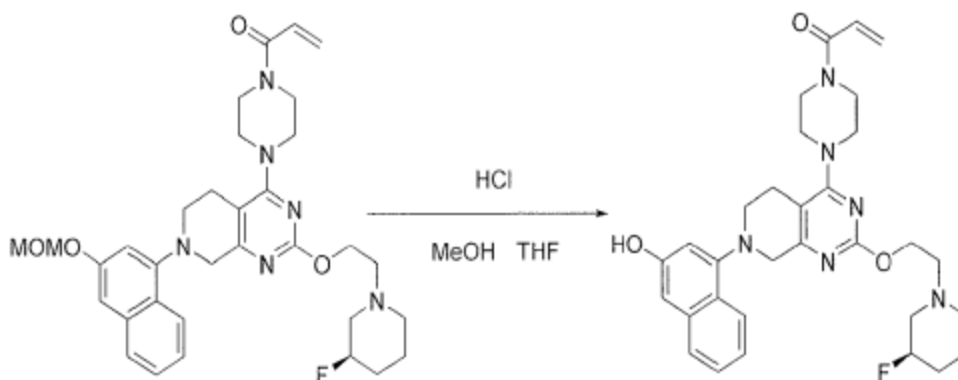
405

EP3710439 B1



Krok C: (R)-1-(4-(2-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-

(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl (R)-4-(2-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (30 mg, 0,044 mmol), palladium na uhlíku (10 mg, *typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O*), EtOH (1,5 ml) a THF (1,5 ml) byl čištěn vodíkem a míchán v atmosféře H₂ (gumový balonek) po dobu 2 hodin. Tato reakční směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt EtOH (2 × 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (3 ml) a za míchání ochlazen v ledové solné lázni. Poté byl najednou přidán triethylamin (0,02 ml, 3 eq) a následně akryloylchlorid (7 μl, 2 eq). Po 1 min při -10 °C byla reakce ochlazená NH₄OH (0,03 ml) a bylo provedeno odpaření ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přefiltrován a podroben chromatografii na silikagelu, Redisep 12 g, za použití 6 až 10 % MeOH v DCM + 0,2 % NH₄OH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (22 mg, 83 %). ES+APCI MS m/z 605,3 [M+H]⁺.



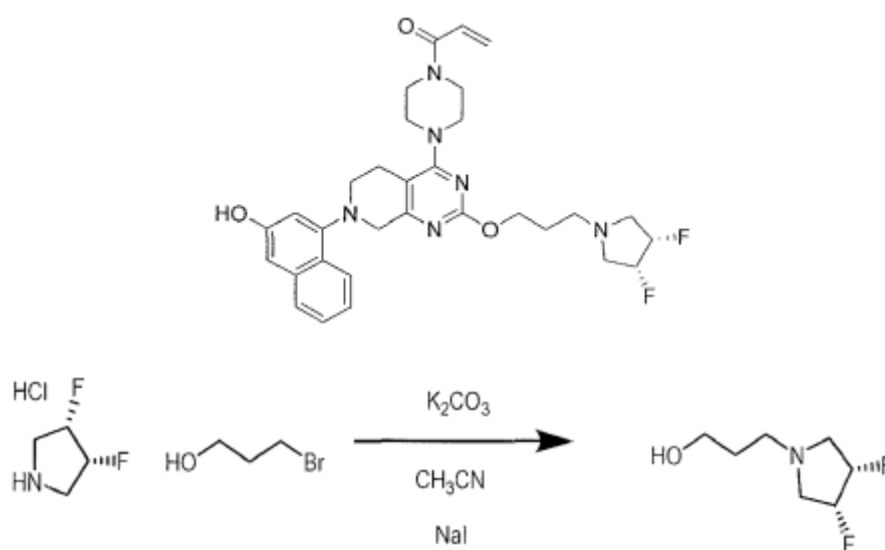
Krok D: (R)-1-(4-(2-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K

míchanému roztoku (R)-1-(4-(2-(2-(3-fluoropiperidin-1-yl)ethoxy)-7-(3-

(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (22 mg, 0,036 mmol) ve směsi MeOH a THF 1 : 1 (3 ml) byla přidána 6M vodná HCl (0,3 ml) a roztok byl zahříván za míchání při 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a 0,5M Na₂CO₃ (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu, Redisep 12 g, za použití 6 % MeOH v DCM + 0,2 % NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (16,86 mg, 83 %). ES+APCI MS m/z 561,2 [M+H]⁺.

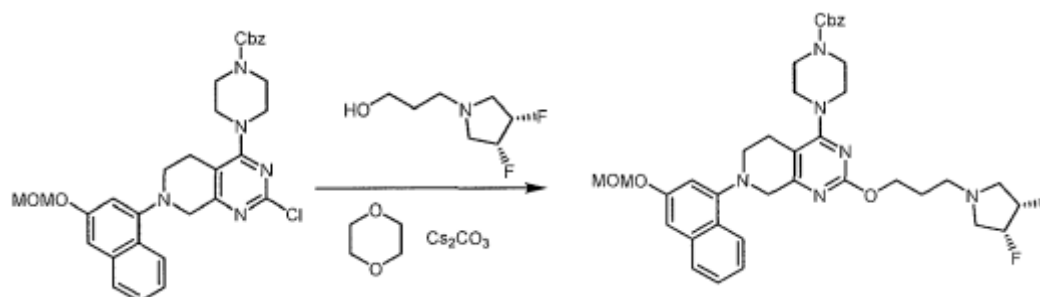
Příklad 208

1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

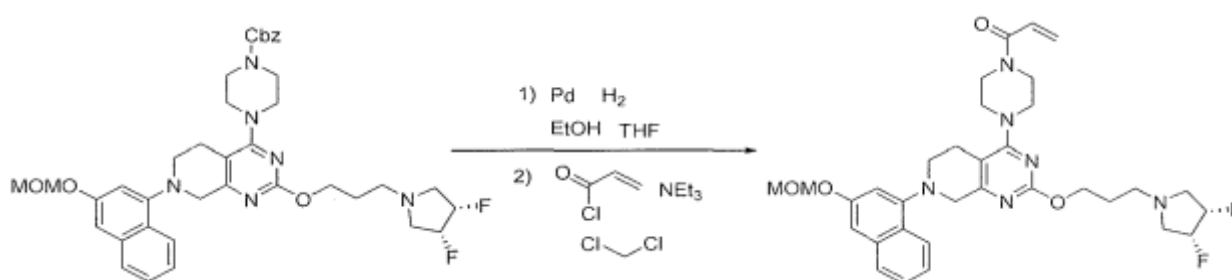


Krok A: 3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propan-1-ol. Směs (3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin hydrochloridu (200 mg, 1,39 mmol), 3-bromopropan-1-olu (126 μ l, 1,39 mmol, 1,0 eq), uhličitanu draselného (577 mg, 4,18 mmol, 3 eq), jodidu sodného (209 mg, 1,39 mmol, 1 eq) a acetonitrilu (2 ml) byla proplachována N₂ v nádobce o obsahu 7 ml. Nádobka byla uzavřena a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 dnů. Směs byla zředěna vodou (2 ml) a extrahována etherem (15 ml). Roztok etheru byl promyt solným roztokem, vysušen nad Na₂SO₄ a dekantován do hruškovité baňky. Poté byla přidána kyselina trifluoroctová (107 μ l,

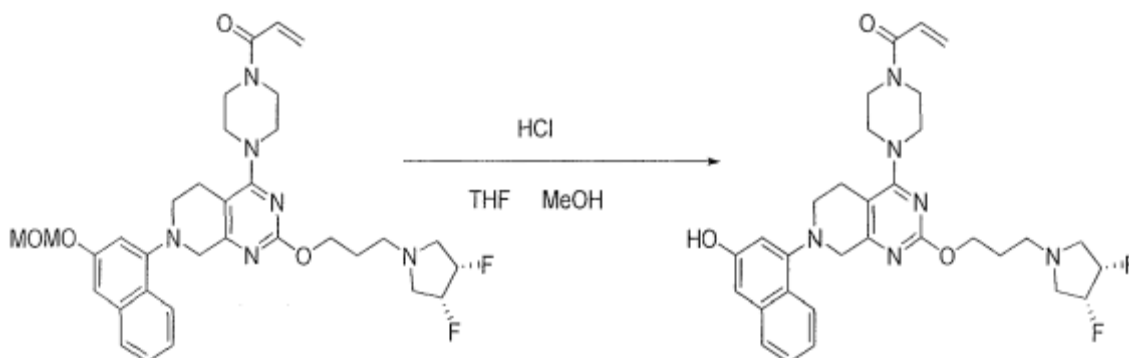
1 eq) a směs byla odpařena a vysušena ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (0,5 ml) a promyt etherem (5 ml). K vodné vrstvě byl přidán diethylether (15 ml) a následně 10M NaOH (0,2 ml, 5 mmol) a směs byla míchána po dobu 1 hodiny. Organická vrstva byla oddělena a vysušena nad tuhým KOH, přefiltrována přes bavlněnou zátku a odpařena pod N₂ za vzniku bezbarvého oleje (80 mg, 35 %), který byl použit v surovém stavu v další reakci.



Krok B: Benzyl 4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl 4-(2-chlor-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,13 mmol), surového 2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)ethan-1-olu (65 mg, 0,39 mmol), uhličitanu cesného (213 mg, 0,65 mmol, 5 eq) a dioxanu (0,5 ml) v nádobce o obsahu 1,7 ml byla pročištěna dusíkem. Nádobka byla uzavřena a provádělo se míchání při 110 °C po celý víkend. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na oxidu křemičitém, Redisep 24 g, za použití 3 % MeOH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (46 mg, 50 %). ES+APCI MS m/z 703,3 [M+H]⁺.



Krok C: 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl 4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (46 mg, 0,065 mmol), palladia na uhlíku (15 mg, *typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O*), EtOH (1 ml) a THF (1 ml) byl pročištěn vodíkem a míchán v atmosféře H₂ (gumový balonek) po dobu 3 hodin. Tato reakční směs byla zředěna EtOH (3 ml), přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt EtOH (2 × 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (3 ml) a za míchání ochlazen v ledové solné lázni. Poté byl přidán triethylamin (0,02 ml) a následně akryloylchlorid (7 μ l, 2 eq). Po 1 min při -10 °C byla reakce ochlazená NH₄OH (0,03 ml) a bylo provedeno odpaření ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (3 ml), přefiltrován a přečištěn chromatografií na silikagelu, Redisep 12 g, za použití 5 % MeOH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (29 mg, 71 %). ES+APCI MS m/z 623,3 [M+H]⁺.

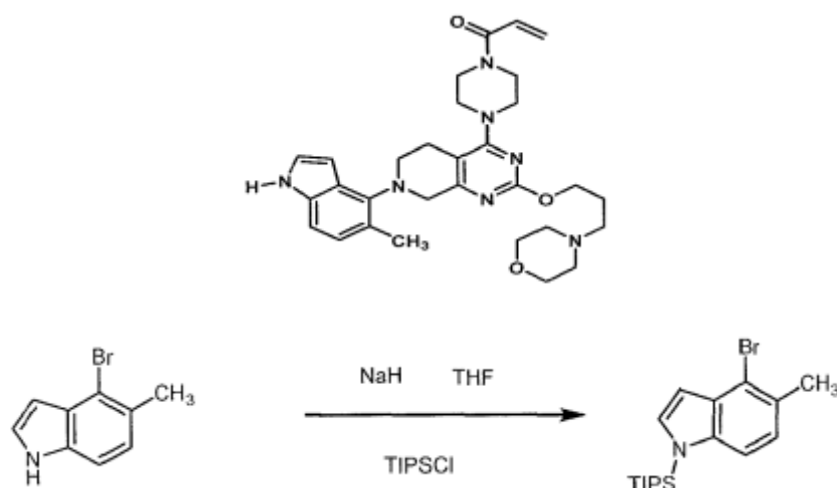


Krok D: 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: K míchanému roztoku 1-(4-(2-(3-((3R,4S)-3,4-difluorpyrrolidin-1-yl)propoxy)-7-(3-(methoxymethoxy)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-onu (29 mg, 0,047 mmol) ve směsi MeOH a THF v poměru 1:1 (2 ml) byla přidána 6M vodná HCl (0,2 ml) a roztok byl zahříván za míchání při 50 °C po dobu 1,5 hodiny. Tato reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a 0,5M Na₂CO₃ (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem (3 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na oxidu

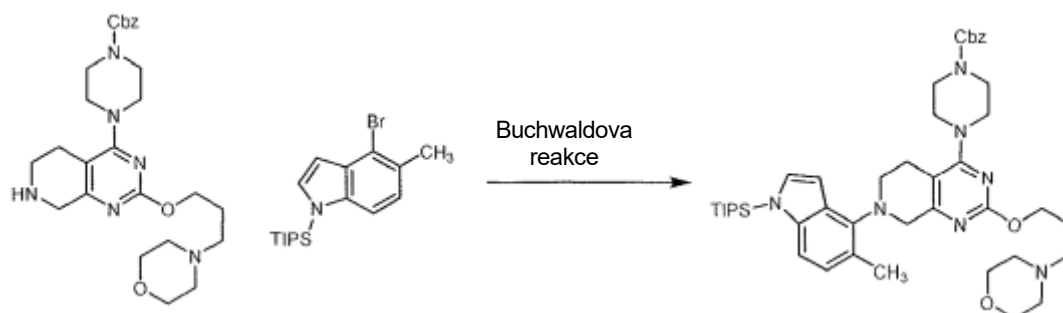
křemičitém, Redisep 12 g, za použití 5 % MeOH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (12,87 mg, 48 %). ES+APCI MS m/z 579,2 [M+H]⁺.

Příklad 209

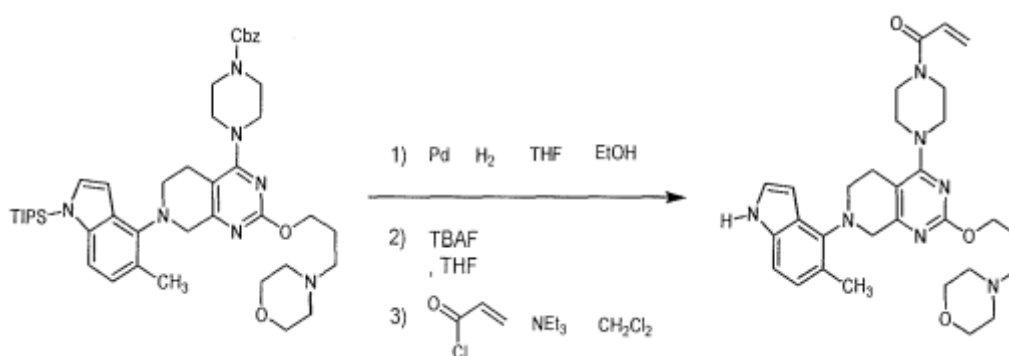
1-(4-(7-(5-methyl-1H-indol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Krok A: 4-brom-5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol: Roztok 4-brom-5-methyl-1H-indolu (100 mg, 0,476 mmol) v suchém THF (2 ml) pod dusíkem byl za míchání ochlazen v ledové solné lázni. Byl přidán hydrid sodný (23 mg 60 % v oleji, 0,57 mg, 1,2 eq) a směs byla míchána po dobu 30 minut při -5 °C, poté 1 hodinu při pokojové teplotě (vývin plynu se zastavil). Poté byl přidán chlortriisopropylsilan (0,10 ml, 0,48 mmol, 1 eq) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakce byla rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (5 ml), solným roztokem (5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na silikagelu za použití hexanů jako vymývacího rozpouštědla a byl získán produkt. (107 mg, 63 %).



Krok B: Benzyl 4-(7-(5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Míchaná směs tris(dibenzylidenacetonu)dipalladia (0) (17 mg, 0,019 mmol) a (+/-)-2,2'-bis(difenylofosfino)-1,1'-binaftylu (24 mg, 0,038 mmol) v suchém odplyněném toluenu (0,5 ml) byla zahřívána na 100 °C po dobu 15 minut pod dusíkem. Směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a přidán tuhý t-butoxid sodný (37 mg, 0,38 mmol), následovaný přidávkem roztoku 4-brom-5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-1H-indolu (90 mg, 0,25 mmol) a benzyl 4-(2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (94 mg, 0,19 mmol) v suchém odplyněném toluenu (0,5 ml). Reakční baňka byla uzavřena a přes noc zahřívána na 100 °C. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu, Redisep 24 g, za použití 3 až 5 % MeOH v dichlormethanu jako vymývacím rozpouštědlem za vzniku světle žluté tuhé látky (28 mg, 19 %). ES+APCI MS m/z 782,3 [M]⁺.

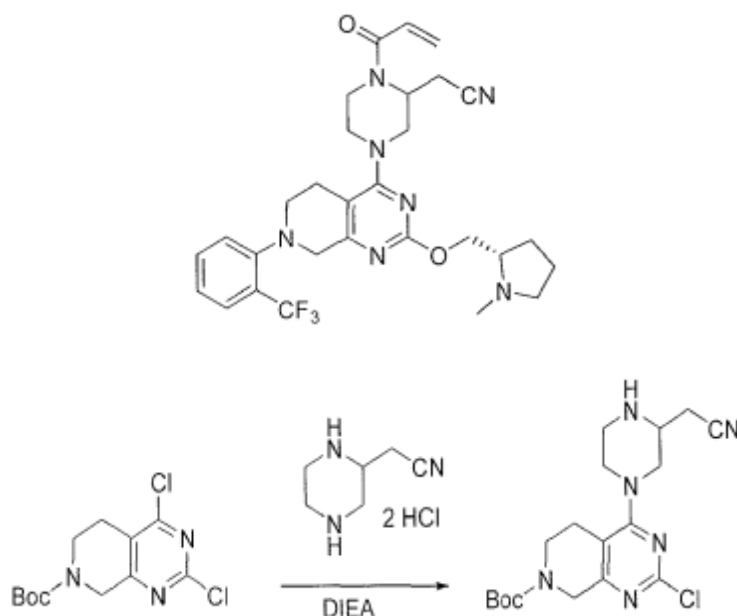


Krok C: 1-(4-(7-(5-methyl-1H-indol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Směs benzyl 4-(7-(5-methyl-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol-4-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (46 mg, 0,065 mmol), palladia na uhlíku (35 mg, *typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O*) v EtOH (1 ml) a THF (1 ml) byl pročištěn vodíkem a míchán v atmosféře H₂ (gumový balonek) přes noc. Reakční směs byla zředěna dioxanem (3 ml), přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt dioxanem (2 × 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu a vysušeny ve vysokém vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v THF (1 ml) pod N₂, poté byl za míchání přidán 1M tetra-n-butylamoniumfluorid v THF (0,07 ml, 2 eq) a roztok byl

míchán při 0 °C po dobu 15 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ether (15 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (3 ml), solným roztokem (3 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena pod dusíkem. Surový produkt byl rozpuštěn v DCM (3 ml) a za míchání byl ochlazen v ledové solné lázni se suchým ledem (-20 °C). Poté byl přidán teretylamin (10 μl, 2 eq) a akryloylchlorid (2 μl, 0,75 eq). Po 10 minutách při -20 °C byla reakce potlačena NH₄OH (0,03 ml) a bylo provedeno odpaření ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelové koloně za použití 5 % MeOH/DCM + 0,1 % NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (3,69 mg, 19 %). ES+APCI MS m/z 546,3 [M+H]⁺.

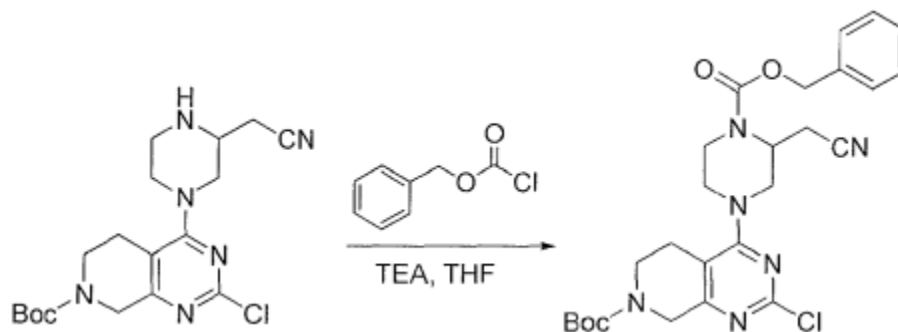
Příklad 210

2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpiperolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

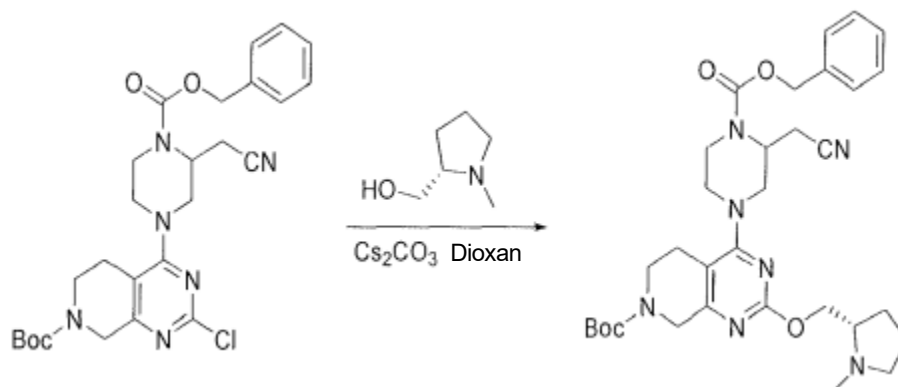


Krok A: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (8,00 g, 26,3 mmol), Hunigova zásada (22,9 ml, 132 mmol) a 2-(piperazin-2-yl)acetonitril dihydrochlorid (5,21 g, 26,3 mmol) byly umístěny do DMA (75 ml) a míchány při pokojové teplotě po dobu 20 minut. K reakci byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (3 x 100 ml). Extrakty byly sloučeny a promyty vodou (3 x 50 ml), vysušeny síranem sodným, přefiltrovány

a koncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v původní formě. ES+APCI MS m/z 393,3 [M+H]⁺.

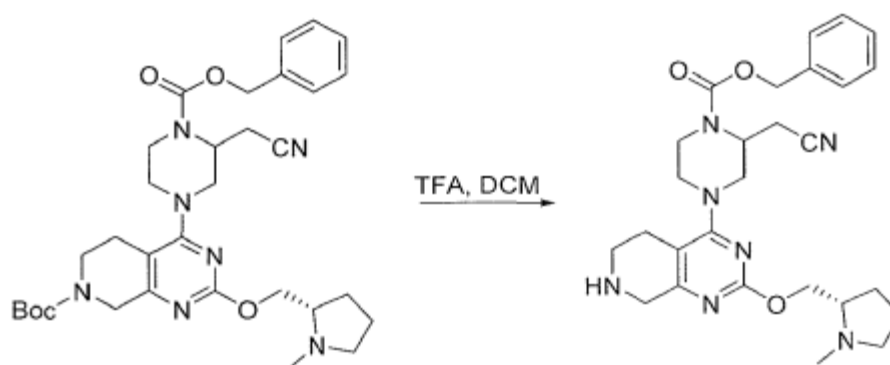


Krok B: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (10,5 g, 26,7 mmol) a TEA (5,6 ml, 40,1 mmol) byly umístěny do THF (100 ml) a ochlazeny na 0 °C. Byl přidán benzylnchloridát (5,7 ml, 40,1 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 30 minut. K reakci byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3 x 50 ml) a extrakty byly spojeny a zahuštěny. Zbytek byl přečištěn silikagelem (0–60 % EtOAc v hexanu jako vymývací rozpouštědlo) za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido [3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (12,9 g, 24,5 mmol, výtěžek 92 %). ES+APCI MS m/z 527,1 [M+H]⁺.

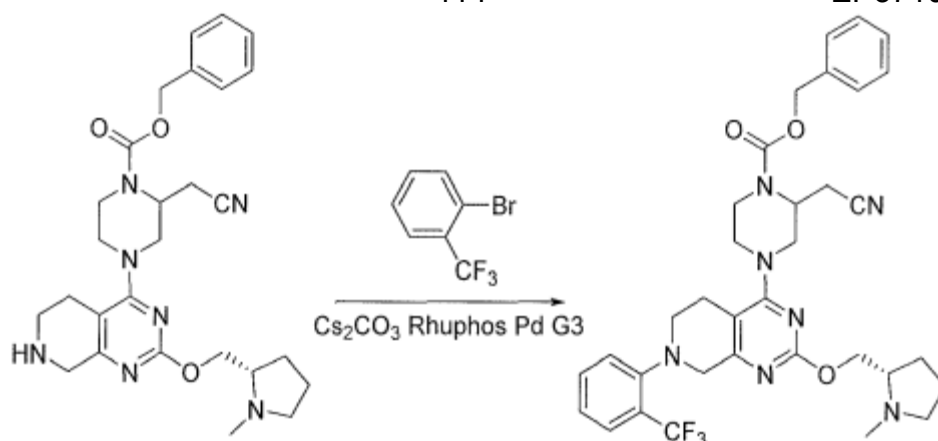


Krok C: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1,50 g, 2,85 mmol) byl rozpuštěn v uzavřené zkumavce v dioxanu (1,42 ml, 2,85 mmol) a upraven

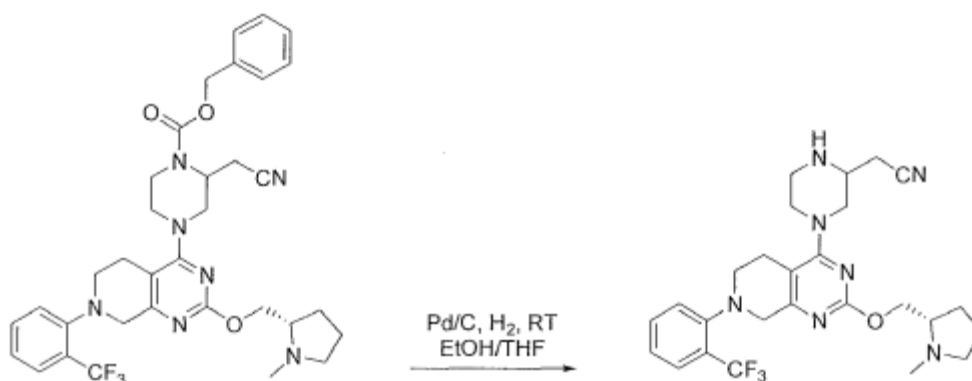
rozemletým uhličitanem cesným (1,85 g, 5,69 mmol) a (2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanolem (1,64 g, 14,2 mmol). Zkumavka byla poté uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 24 hodin. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu a byla přidána voda. Směs byla extrahována DCM (3x 25 ml) a spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12 % MeOH v DCM hm./0,2 % NH₄OH jako vymývacím rozpouštědlem) za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (831 mg, 1,37 mmol, výtěžek 48 %). ES+APCI MS m/z 606,2 [M+H]⁺.



Krok D: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (831 mg, 1,37 mmol) byl umístěn do DCM (15 ml) a byl přidán TFA (2 114 µl, 27,4 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla zkoncentrována. Byl přidán nasycený hydrouhličitan a směs byla extrahována DCM (3 x 25 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (665 mg, 1,32 mmol, výtěžek 96 %), který byl použit v původní formě. ES+APCI MS m/z 506,2 [M+H]⁺.

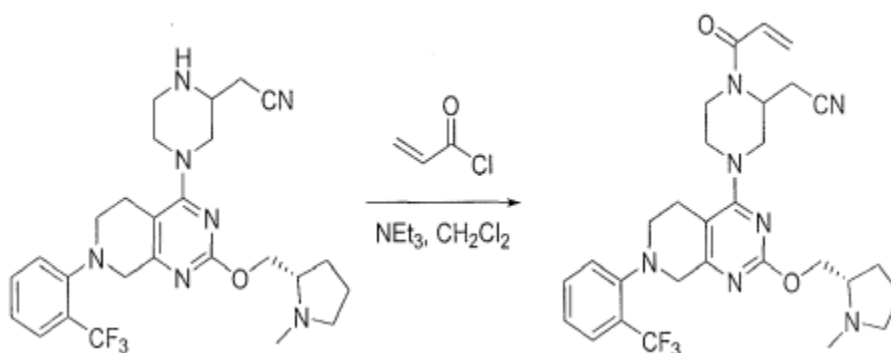


Krok E: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Do nádoby byl přidán uhlíčan cesný (103 mg, 0,316 mmol), benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (80 mg, 0,158 mmol), Rhuphos Pd G3 (13,2 mg, 0,016 mmol), 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen (53,4 mg, 0,237 mmol) a 1,4-dioxan (1 582 μ l, 0,158 mmol) a nádobka byla odplyněna pomocí Ar, uzavřena a poté zahřívána na 70 °C po dobu 24 hodin. Do reakce byla přidána voda a nasycený NH₄Cl a směs byla extrahována DCM. Organická vrstva byla zkoncentrována ve vakuu. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12 % MeOH v DCM hm./0,2 % NH₄OH jako vymývacím rozpouštědlem) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (20,5 mg, 0,032 mmol, výtěžek 20 %). ES+APCI MS m/z 650,3 [M+H]⁺.



Krok F: 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-

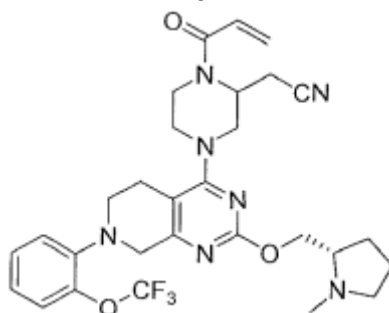
yl)acetonitril: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (20,5 mg, 0,032 mmol) v EtOH (316 μ l, 0,0316 mmol) a THF (316 μ l, 0,032 mmol) bylo přidáno palladium (16,8 mg, 0,008 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónkového tlaku a provádělo se míchání po dobu 2 hodin. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír GF/F. Filtrát byl poté zahuštěn, aby se získal požadovaný produkt, který byl použit v nezměněném stavu. ES+APCI MS m/z 516,2 [M+H]⁺.



Krok G: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (16,3 mg, 0,032 mmol) a triethylamin (13,2 μ l, 0,095 mmol) byly umístěny do CH₂Cl₂ (316 μ l, 0,032 mmol) a ochlazeny na 0 °C. Byl přidán akryloylchlorid (632 μ l, 0,063 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v DCM) a reakce probíhala za míchání po dobu 1 hodiny při 0 °C. Směs byla zkoncentrována a výsledný zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (0–50 % ACN : voda s 0,1% TFA) za vzniku požadovaného produktu (18,9 mg, 0,027 mmol, výtěžek 87 %). ES+APCI MS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 211

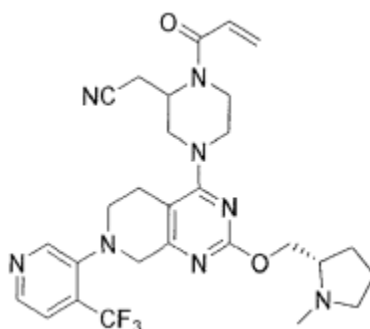
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethoxy)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Syntetizovaný podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 1-brom-2-(trifluormethoxy)benzenu namísto 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 586,3 [M+H]⁺.

Příklad 212

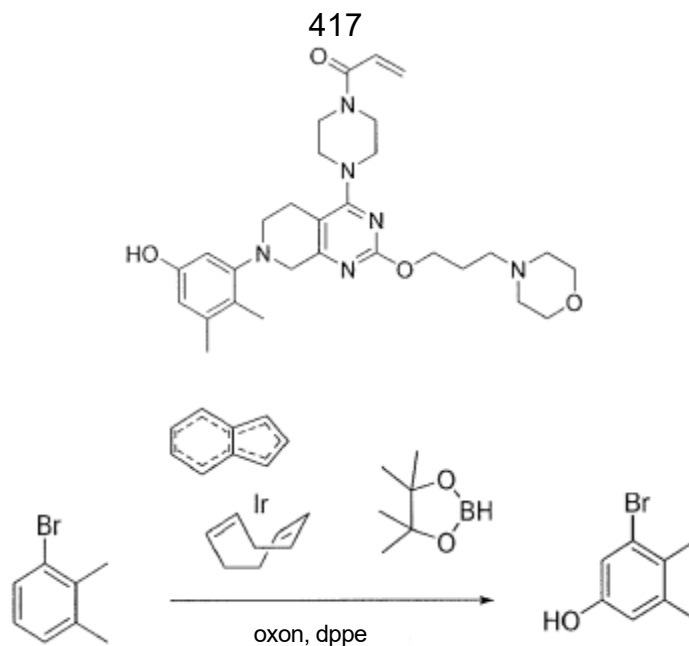
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Syntetizovaný podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 3-brom-4-(trifluormethyl)pyridinu namísto 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 213

1-(4-(7-(5-hydroxy-2,3-dimethylfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



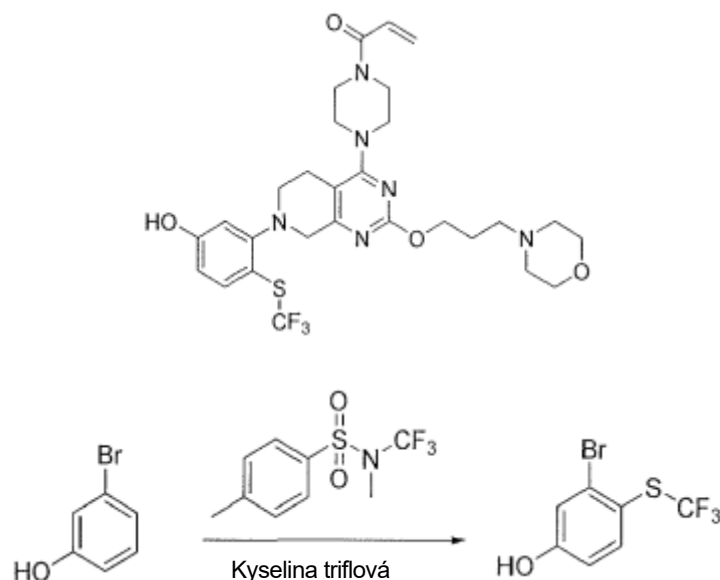
Krok A: 3-brom-4,5-dimethylfenol: DPPE (0,431 g, 1,08 mmol), 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (1,73 g, 13,5 mmol), (1,5-cyklooktadien)-eta5-indenyl)iridium(I) (0,449 g, 1,08 mmol) a 1-brom-2,3-dimethylbenzen (1,00 g, 5,40 mmol) byly umístěny do cyklohexanu (6 ml) v uzavřené zkumavce a zahřívány na 100 °C po dobu 50 hodin. Produkt reakce byl zkoncentrován a převeden do acetonu (5 ml) a byl přidán oxzon (3,32 g, 5,40 mmol) a míchán po dobu 10 minut. Reakce byla potlačena nasyceným NaHSO₃ a byl extrahován DCM (3x20 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem, vodou a zkoncentrovány. Zbytek byl propasírován přes zátku z oxidu křemičitého vyluhováním DCM za vzniku 3-brom-4,5-dimethylfenolu (238 mg, 1,18 mmol, výtěžek 22 %).

Krok B: 1-bromo-5-(methoxymethoxy)-2,3-dimethylbenzen: Byl připraven podle přípravy meziprojektu 3 s náhradou 3-brom-4,5-dimethylfenolu za 2-brom-3-fluorfenol.

Krok C: 1-(4-(7-(5-hydroxy-2,3-dimethylfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on 2,2,2-trifluoroacetát: byl připraven podle příkladu 1, kroků C–F s náhradou meziprojektu 25 za benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát a 1-brom-5-(methoxymethoxy)-2,3-dimethylbenzen za 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalen v kroku C. ES+APCI MS m/z 537,3 [M+H]⁺.

Příklad 214

1-(4-(7-(5-hydroxy-2-((trifluormethyl)thio)fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d] pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



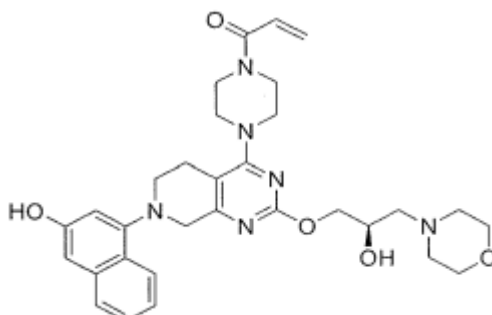
Krok A: 3-brom-4-((trifluormethyl)thio)fenol: 3-bromfenol (575 mg, 3,32 mmol) a N,4-dimethyl-N-(trifluormethyl)benzensulfonamid (1 010 mg, 3,99 mmol) byly umístěny do suchého DCE (6 ml) v uzavřené zkumavce. Pomalu se přidávala kyselina triflinová (295 μ l, 3,32 mmol) a při reakci probíhalo zahřívání na 80 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazena, rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–20% EtOAc v hexanech) za vzniku 3-brom-4-((trifluormethyl)thio)fenolu (650 mg, 2,38 mmol, výtěžek 72 %)

Krok B: (2-brom-4-(methoxymethoxy)fenyl)(trifluormethyl)sulfan: Byl připraven podle přípravy meziprojektu 3 s náhradou 3-brom-4-((trifluormethyl)thio)fenolu za 2-brom-3-fluorfenol.

Krok C: 1-(4-(7-(5-hydroxy-2-((trifluormethyl)thio)fenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: syntetizovaný podle příkladu 1, kroků C–F s náhradou meziprojektu 25 za benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát a (2-brom-4-(methoxymethoxy)fenyl)(trifluormethyl)sulfanu za 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalen v kroku C. ES+APCI MS m/z 609,2 [M+H]⁺.

Příklad 215

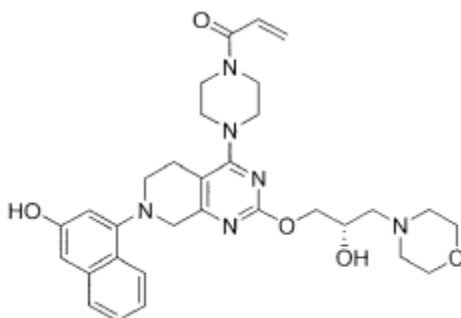
(R)-1-(4-(2-(2-hydroxy-3-morpholinpropoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Základní sloučenina byla získána asymetrickým rozlišením SFC podle **příkladu 123** za použití kolony Phenomenex OZ-H (4,6 mm x 250 mm, 5u) a vyluhováním 40–60 % MeOH : IPA : DEA (80 : 20 : 1) při rychlosti 4 ml/min. Zachycení první špičky vyluhování poskytlo požadovanou sloučeninu tam, kde byla libovolně přiřazena stereochemie. ES+APCI MS m/z 575,2 [M+H]⁺.

Příklad 216

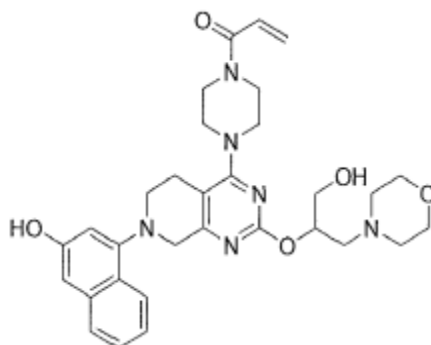
(S)-1-(4-(2-(2-hydroxy-3-morpholinpropoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Základní sloučenina byla získána asymetrickým rozlišením SFC podle **příkladu 123** za použití kolony Phenomenex OZ-H (4,6 mm x 250 mm, 5u) a vyluhováním 40–60 % MeOH : IPA : DEA (80 : 20 : 1) při rychlosti 4 ml/min. Zachycení druhé špičky vyluhování poskytlo požadovanou sloučeninu tam, kde byla libovolně přiřazena stereochemie. ES+APCI MS m/z 575,2 [M+H]⁺.

Příklad 217

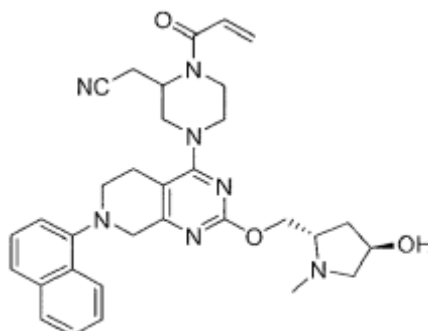
1-(4-(2-((1-hydroxy-3-morfolinpropan-2-yl)oxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Syntetizovaný podle metody uvedené v **příkladu 8** s použitím 3-morfolinpropan-1,2-diolu namísto (S)-1-(dimethylamino)propan-2-olu v kroku B. ES+APCI MS m/z 575,2 [M+H]⁺.

Příklad 218

2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Roztok benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,27 mmol) v dioxanu (2 712 µl, 0,27 mmol) byl v uzavřené nádobce postříkán argonem a postupně byly pod argonem přidány (2S,4R)-4-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát (270 mg, 0,81 mmol), Cs₂CO₃ (265 mg, 0,81 mmol), Rhuphos Pd G3

(22,7 mg, 0,027 mmol) a stříkání pokračovalo dalších 5 minut. Tato reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 2 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly sloučeny a zkoncentrovány a výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–40 % EtOAc v hexanech) za vzniku benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (113 mg, 0,13 mmol, výtěžek 49 %).

Krok B: terc-butyl (2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (113 mg, 0,133 mmol) v EtOH (1,3 ml, 0,133 mmol) a THF (1,3 ml, 0,133 mmol) bylo přidáno palladium (70,9 mg, 0,033 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně tlaku z balónku. Směs byla poté míchána při teplotě prostředí po dobu 2 hodin. Směs byla poté zředěna MeOH a THF v poměru 1 : 1 a přefiltrována přes papír GF/F. Filtrát byl poté zkoncentrován za vzniku surového produktu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok C: terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-karboxylát: terc-butyl (2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát (95 mg, 0,13 mmol) a triethylamin (56 µl, 0,40 mmol) byly umístěny do CH₂Cl₂ (1 331 µl, 0,13 mmol) a ochlazeny na 0 °C. Byl přidán akryloylchlorid (2 661 µl, 0,27 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v DCM) a reakce probíhala za míchání po dobu 30 minut při 0 °C. K reakci byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly spojeny a zkoncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok D: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

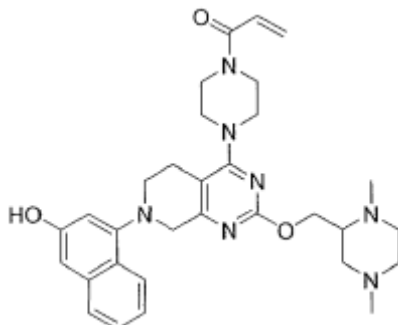
tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-((terc-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-karboxylát (92 mg, 0,12 mmol) byl umístěn do DCM (3 ml) a byl přidán TFA (92 μ l, 1,2 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. K reakci byl přidán nasycený hydrogenuhličitan a směs byla extrahována DCM (3 x 15 ml). Extrakty se spojily, vysušily síranem sodným, přefiltrovaly a zkoncentrovaly za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyl)dimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (80 mg, 0,12 mmol), formaldehyd (45,0 μ l, 0,60 mmol) a Na(OAc)3BH (50,8 mg, 0,24 mmol) byly umístěny do THF (2 ml) a míchány po dobu 2 hodin. Byl přidán nasycený hydrogenuhličitan a směs byla extrahována 10% MeOH v DCM (3 x 15 ml). Extrakty se spojily, vysušily síranem sodným a zkoncentrovaly za vzniku surového materiálu, který se použil v nezměněném stavu.

Krok F: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetát: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyl)dimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (81 mg, 0,119 mmol) byl umístěn do DCM (5 ml) a byla přidána HCl (594 μ l, 2,38 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl zkoncentrován a materiál byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (0–50 % ACN : voda s 0,1 % TFA) za vzniku 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (38,9 mg, 0,057 mmol, výtěžek 48 %). ES+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 219

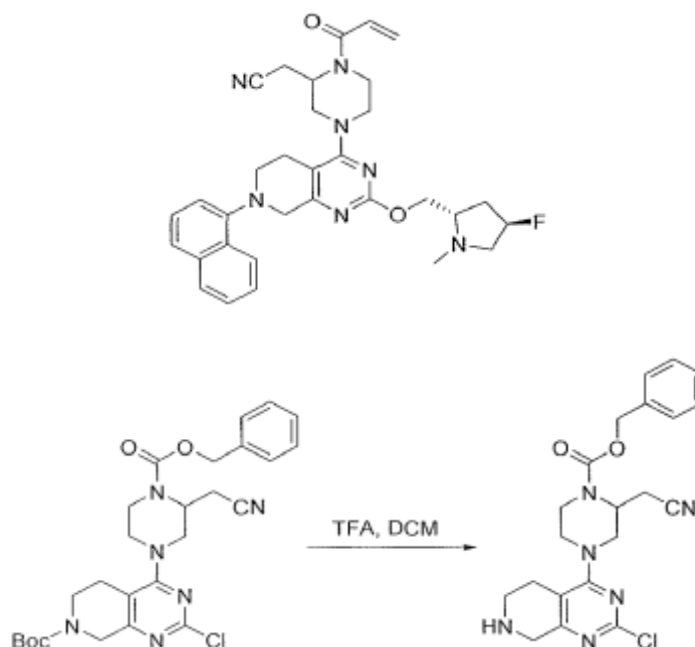
1-(4-(2-((1,4-dimethylpiperazin-2-yl)methoxy)-7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 127** s nahrazením (1,4-dimethyl-2-piperazinyl)methanol namísto N-methyl-L-prolinol. ES+APCI MS m/z 558,3 [M+H]⁺.

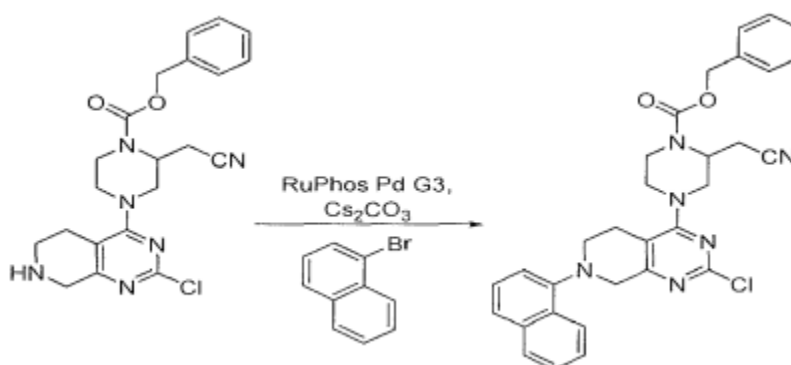
Příklad 220

2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

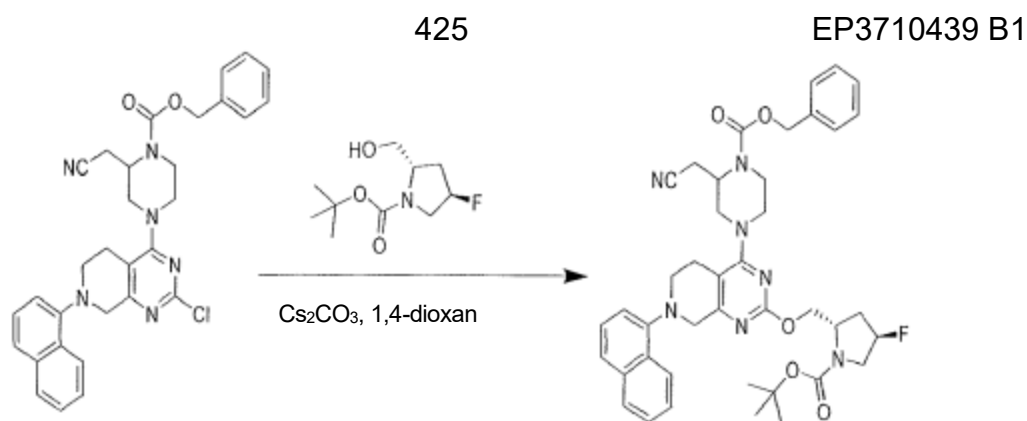


Krok A: benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-

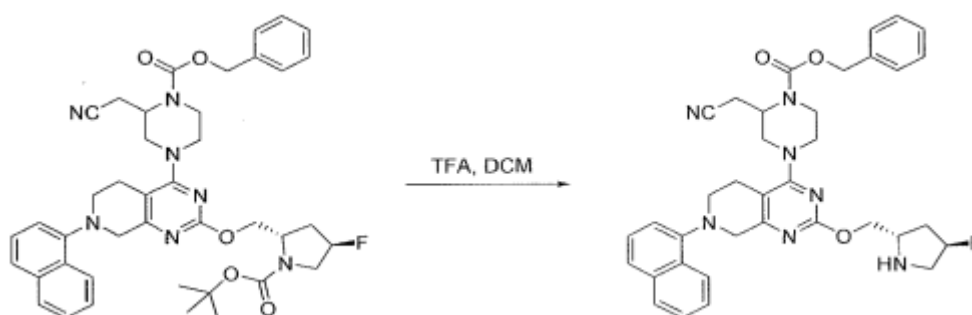
3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (4,00 g, 7,59 mmol) v DCM (25,3 ml, 7,59 mmol) byla přidána kyselina trifluoroctová (17,4 ml, 227,7 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakce byla zkoncentrována na hustý olej. Pomalu se přidal nasycený hydrogenuhličitan a směs byla extrahována 10% MeOH v DCM (3 × 50 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny síranem sodným a zkoncentrovány za vzniku požadovaného produktu (3,24 g, 7,6 mmol, výtěžek 100 %), který byl použit v nezměněném stavu. ES+APCI MS m/z 506,2 [M]⁺.



Krok B: benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Do baňky s kulatým dnem byl přidán uhličitan cesný (8,01 g, 24,6 mmol), benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (3,5 g, 8,2 mmol), 1-bromnaftalen (4,6 ml, 32,8 mmol) a RuPhos Pd G3 (1,0 g, 1,23 mmol). Po odsání baňky byl přes přepážku za průtoku argonu přidán 1,4-dioxan (82,0 ml, 8,20 mmol). Směs byla po dobu 5 minut probublávána argonem a poté byla přes noc zahřívána na 70 °C. Reakce byla ochlazená, přidána voda a byla provedena extrakce ethylacetátem a organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu. Žluté tuhé látky byly rozpuštěny v minimálním množství DCM a přečištěny křemíkovou chromatografií (25–60 % EtOAc v hexanech) za vzniku benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,0 g, 3,6 mmol, výtěžek 44,1 %). ES+APCI MS m/z 553,2 [M]⁺.

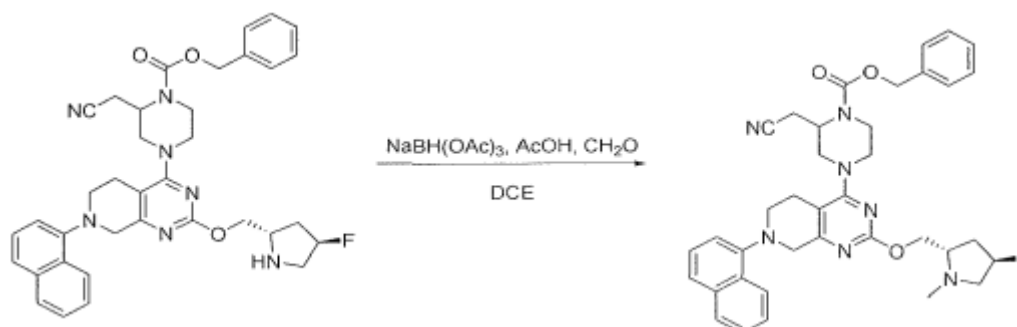


Krok C: benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (120 mg, 0,22 mmol) byl rozpuštěn v nádobce v dioxanu (108 μ l, 0,217 mmol) a upraven uhličitanem cesným (141 mg, 0,434 mmol) a (2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-fluor-2-hydroxymethylpyrrolidinem (47,6 mg, 0,217 mmol). Poté byla zkumavka uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 12 hodin. Produkt reakce byla přefiltrován přes papír GF/F a zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn křemíkovou chromatografií (0–6 % MeOH v DCM). ES+APCI MS m/z 736,3 [M+H]⁺.

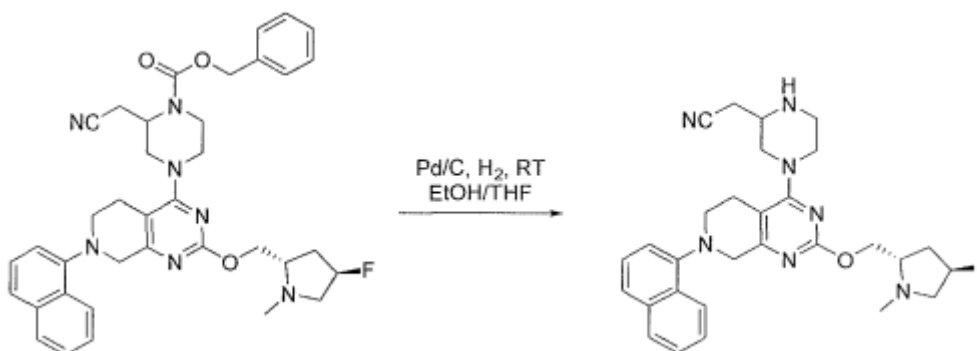


Krok D: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (125 mg, 0,170 mmol) v DCM (170 μ l, 0,170 mmol) byla přidána kyselina trifluoroctová (195 μ l, 2,55 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Organické látky byly promyty hydrogenuhličitanem sodným a vodná vrstva byla zpětně extrahována DCM.

Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány a použity bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 636,3 [M+H]⁺.

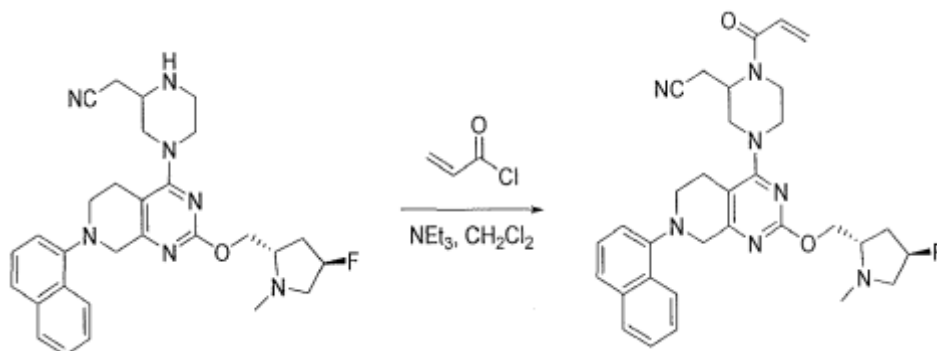


Krok E: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (105 mg, 0,1652 mmol) v DCE (3 303 μ l, 0,1652 mmol) byl přidán formaldehyd (124,1 μ l, 1,652 mmol) (37 % ve vodě) a následně triacetoxyborohydrid sodný (175,0 mg, 0,8258 mmol). Směs se intenzivně míchala při pokojové teplotě po dobu 2,5 hodiny. Směs byla upravena nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (30 ml), míchána 10 min a poté extrahována DCM (3 \times 10 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány a použity v nezměněném stavu při další reakci. ES+APCI MS m/z 650,3 [M+H]⁺.



Krok F: 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (85 mg, 0,13 mmol) v EtOH (1 308 μ l, 0,13 mmol) a THF (1 308 μ l,

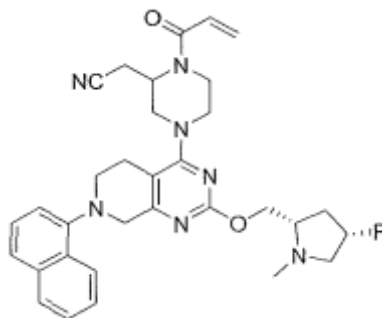
0,13 mmol) bylo přidáno palladium (70 mg, 0,033 mmol) (TYP Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně tlaku z balónku. Směs byla poté míchána při pokojové teplotě přes noc. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír GF/F. Filtrát byl poté zahuštěn za vzniku 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu. ES+APCI MS m/z 516,3 [M+H]⁺.



Krok G: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K suspenzi 2-(4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (65 mg, 0,126 mmol) v DCM (1 261 μ l, 0,126 mmol) byl při 0 °C přidán akryloylchlorid (2 521 μ l, 0,252 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v DCM) a následně triethylamin (35,1 μ l, 0,252 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě 0 °C po dobu 45 minut. Produkt reakce byl zkoncentrován a přečištěn chromatografií s reverzní fází (0–50 % CAN : voda s 0,1 % TFA) za vzniku základní sloučeniny. ES+APCI MS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 221

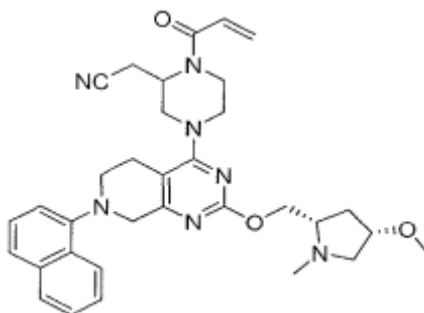
2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4S)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Syntetizovaný podle metody popsané v **příkladu 220**, krocích C–G s použitím *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-4-fluor-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu namísto *tert*-butyl (2*S*,4*R*)-4-fluor-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu v kroku C. ES+APCI MS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 222

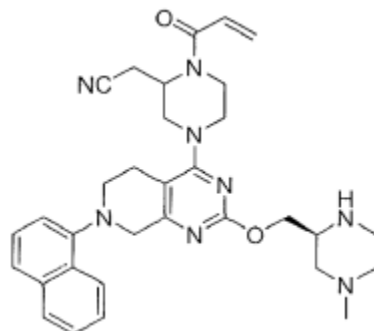
2-(1-akryloyl-4-(2-(((2*S*,4*S*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 220** (kroky C–G) s náhradou *tert*-butyl (2*S*,4*S*)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxypyrrolidin-1-karboxylátu za (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-fluor-2-hydroxymethylpyrrolidin v kroku C. ES+APCI MS m/z 582,3 [M+H]⁺.

Příklad 223

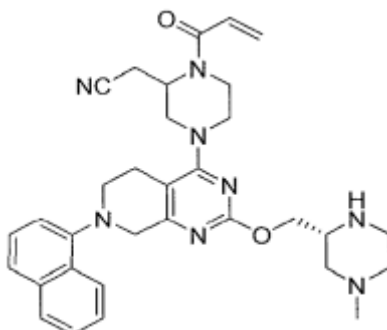
2-(1-akryloyl-4-(2-(((*S*)-4-methylpiperazin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Kroky A–F: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylpiperazin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:
 Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 220** (kroky C–G) s náhradou terc-butyl (S)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylátu za (2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-fluor-2-hydroxymethylpyrrolidin v kroku C. ES+APCI MS m/z 567,3 [M+H]⁺.

Příklad 224

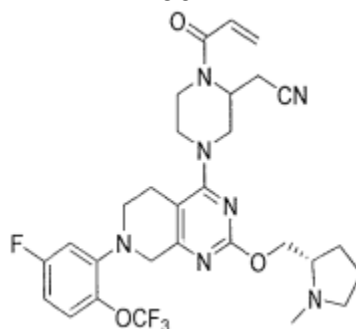
2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylpiperazin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 220** (kroky C–G) s náhradou terc-butyl (R)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylátu za terc-butyl (S)-2-(hydroxymethyl)-4-methylpiperazin-1-karboxylát v kroku C. ES+APCI MS m/z 567,3 [M+H]⁺.

Příklad 225

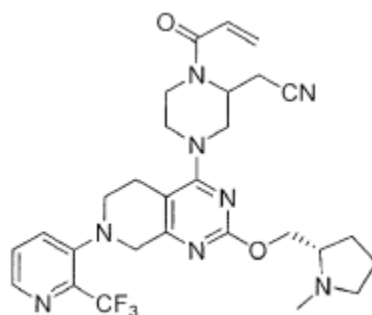
2-(1-akryloyl-4-(7-(5-fluor-2-(trifluormethoxy)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 2-brom-4-fluor-1-(trifluormethoxy)benzenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 604,3 [M+H]⁺.

Příklad 226

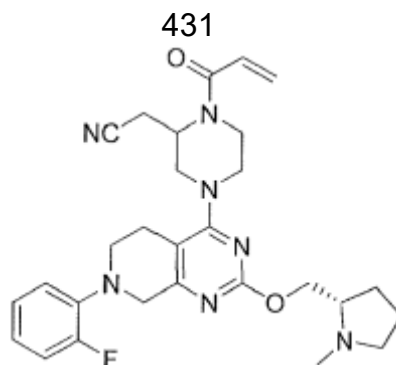
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 3-brom-2-(trifluormethyl)pyridinu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 227

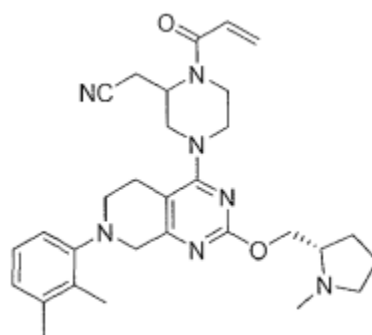
2-(1-akryloyl-4-(7-(2-fluorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-brom-2-fluorbenzenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 520,3 [M+H]⁺.

Příklad 228

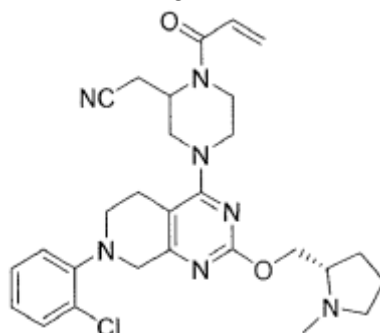
2-(1-akryloyl-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-brom-2,3-dimethylbenzenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 530,3 [M+H]⁺.

Příklad 229

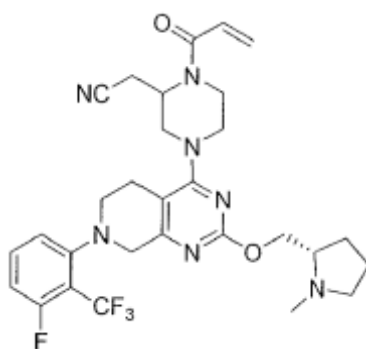
2-(1-akryloyl-4-(7-(2-chlorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-brom-2-chlorbenzenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 536,2 [M]⁺.

Příklad 230

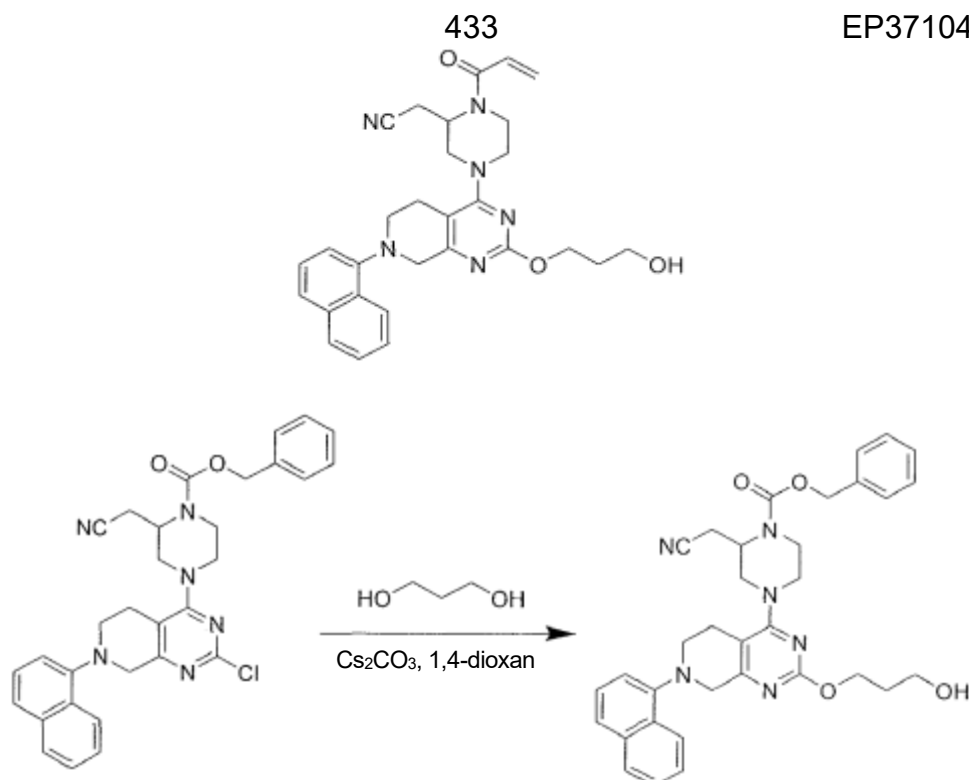
2-(1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



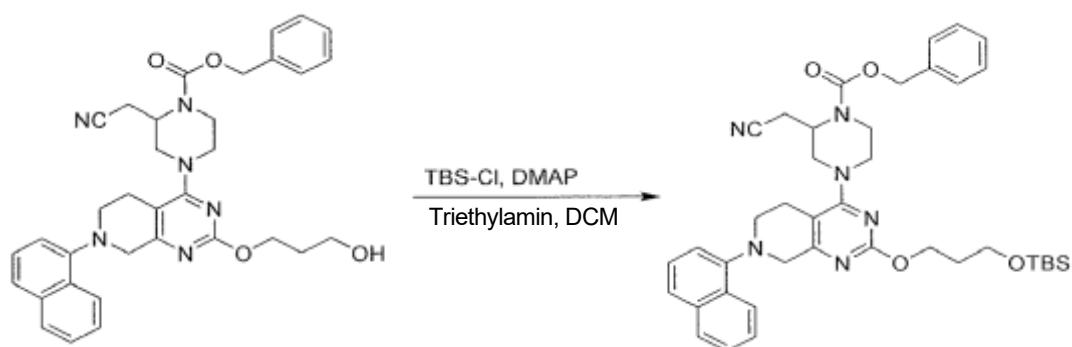
Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzen za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E. ES+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

Příklad 231

2-(1-akryloyl-4-(2-(3-hydroxypropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

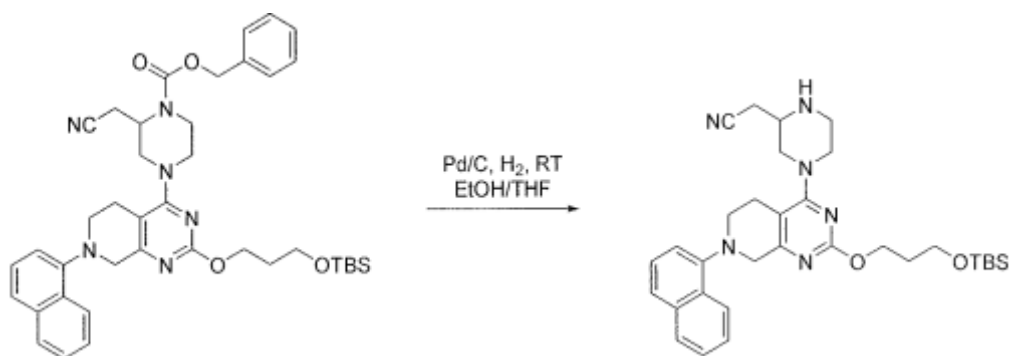


Krok A: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(3-hydroxypropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Základní sloučenina byla připravena stejně jako v příkladu 220, kroku C s náhradou propan-1,3-diolu za (2*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxykarbonyl)-4-fluor-2-hydroxymethylpyrrolidin. ES+APCI MS *m/z* 593,3 [M+H]⁺.

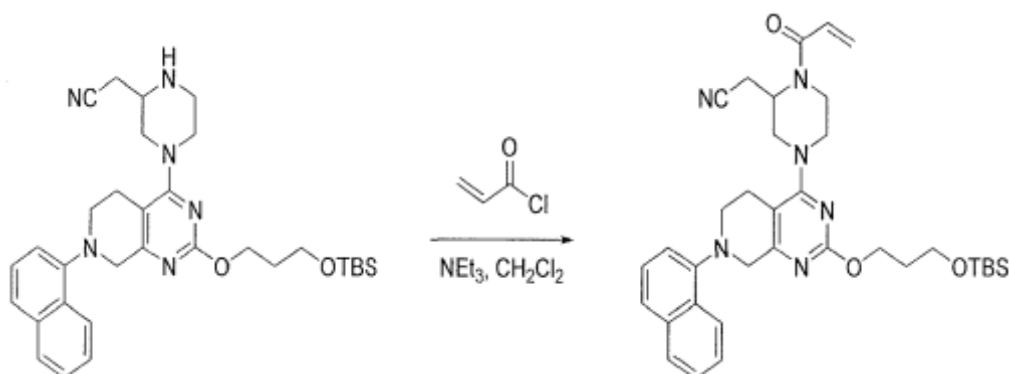


Krok B: benzyl 4-(2-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Do nádoby byl přidán benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(3-hydroxypropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (77,6 mg, 0,131 mmol), který byl rozpuštěn v DCM (655 μ l, 0,131 mmol). Tato směs byla ochlazená na 0 °C a poté byl přidán triethylamin (36,5 μ l, 0,262 mmol) a následně 4-(dimethylamino)-pyridin (4,80 mg, 0,04 mmol). Poté byl přidán *tert*-

butyldimethylsilylchlorid (29,6 mg, 0,196 mmol) a směs byla míchána přes noc při zahřívání na pokojovou teplotu. Reakční směs byla nalita na nasycený solný roztok (5 ml) a směs byla dvakrát extrahována EtOAc (10 ml). Organické fáze byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány. Surový reakční produkt byl použit v nezměněném stavu. ES+APCI MS m/z 707,4 [M+H]⁺.

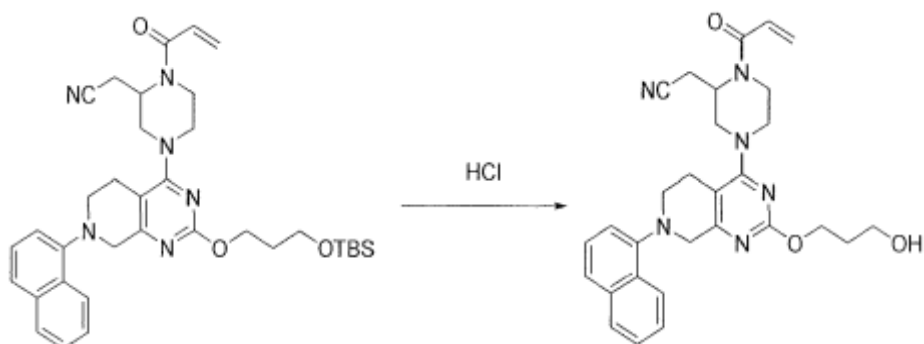


Krok C: 2-(4-(2-(3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl 4-(2-(3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (106 mg, 0,150 mmol) v EtOH (1 499 μ l, 0,150 mmol) a THF (1 499 μ l, 0,150 mmol) bylo přidáno palladium (79,8 mg, 0,0375 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónkového tlaku. Směs byla poté míchána při pokojové teplotě přes noc. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír GF/F. Filtrát byl poté zkoncentrován na bezbarvou tuhou látku, která byla použita bez dalšího čištění. ES+APCI MS m/z 573,3 [M+H]⁺.



Krok D: 2-(1-akryloyl-4-(2-(3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K suspenzi 2-(4-(2-(3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

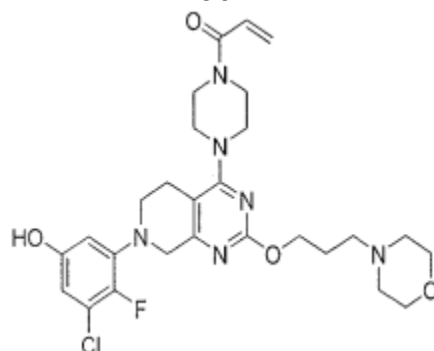
tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (75 mg, 0,131 mmol) v DCM (1 309 μ l, 0,131 mmol) při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ byl přidán akryloylchlorid (2 619 μ l, 0,262 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v DCM) a následně triethylamin (36,5 μ l, 0,262 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 30 minut. Produkt reakce byl zkoncentrován a použit v surovém stavu při další reakci. ES+APCI MS m/z 627,4 [M+H]⁺.



Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(3-hydroxypropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-(1-akryloyl-4-(2-(3-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)propoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (90 mg, 0,14 mmol) v DCM (1 436 μ l, 0,14 mmol) byla při $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidána kyselina chlorovodíková (4,0 M v 1,4-dioxanu) (359 μ l, 1,4 mmol). Reakce probíhala za míchání po dobu 30 min, poté byla potlačena nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a extrahována do 10 % IPA v CHCl_3 (3 x 15 ml). Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány a zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (0–95% ACN : H_2O s 0,1 TFA). ES+APCI MS m/z 513,2 [M+H]⁺.

Příklad 232

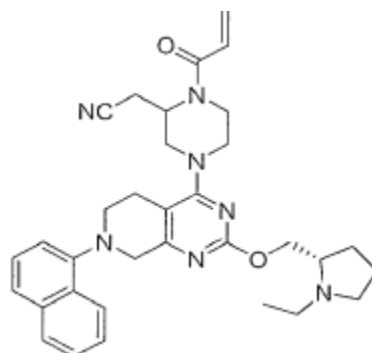
1-(4-(7-(3-chlor-2-fluor-5-hydroxyfenyl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 1**, kroků C–F s náhradou meziproductu 25 za benzyl 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát a 1-brom-3-chlor-2-fluor-5-(methoxymethoxy)benzenu za 1-brom-3-(methoxymethoxy)naftalen v kroku C. ES+APCI MS m/z 561,2 [M]⁺.

Příklad 233

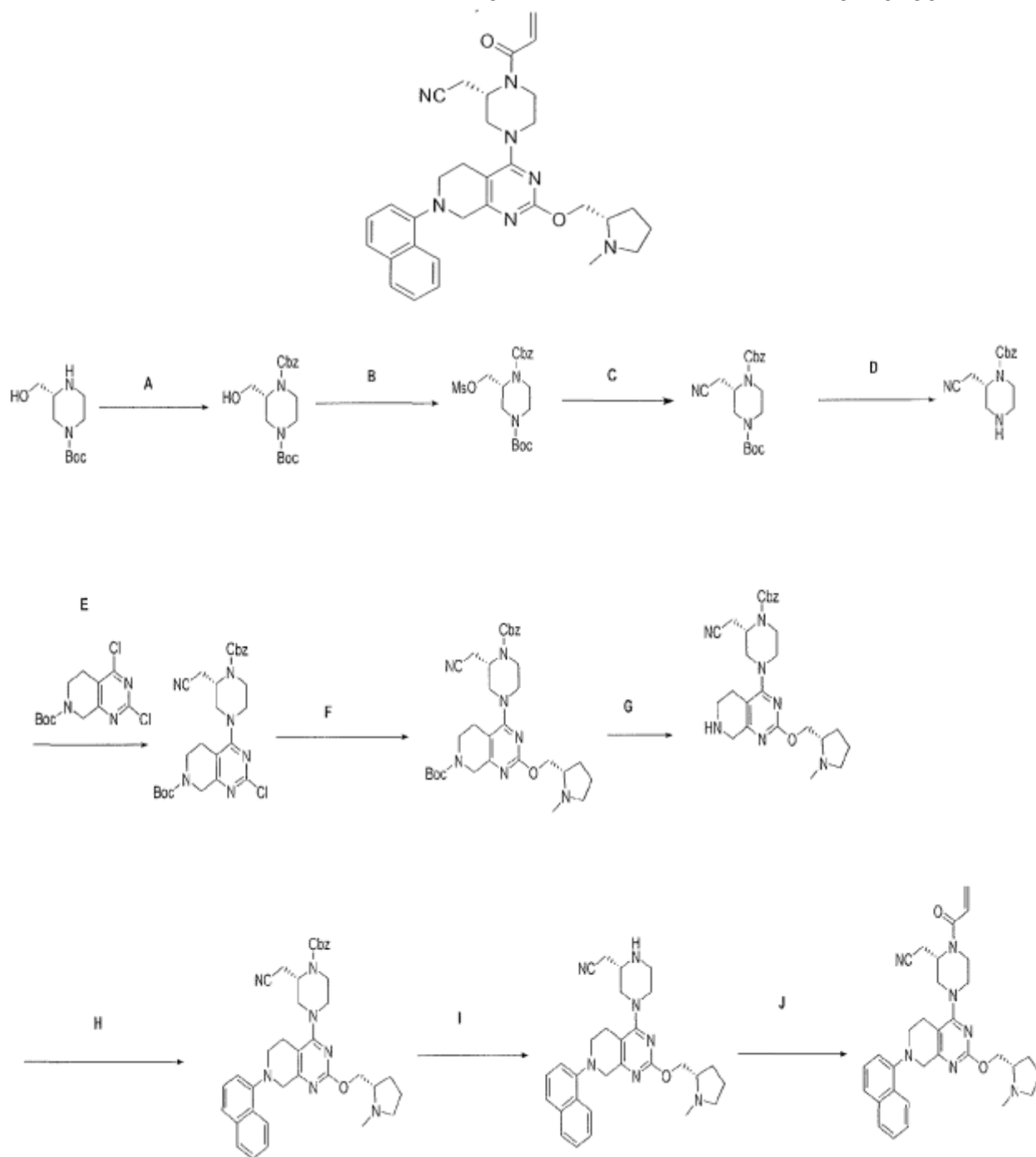
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Tato sloučenina byla připravena podle **příkladu 147** s náhradou (S)-(1-ethylpyrrolidin-2-yl)methanolu za N-methyl-L-prolinolu za [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol v kroku F. ES+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 234

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: K míchanému dvoufázovému roztoku (R)-1-Boc-3-hydroxymethylpiperazinu (5,00 g, 23,1 mmol) a NaHCO_3 (5,83 g, 69,4 mmol) v ethylacetátu (46,2 ml) a vodě (46,2 ml) při 0 °C byl po kapkách přidán benzylchloroformiát (4,95 ml, 34,7 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla zředěna EtOAc (50,0 ml) a organická vrstva byla oddělena, vysušena (Na_2SO_4) a zkoncentrována. Surový produkt byl přečištěn bleskovou chromatografií vyluhováním s gradientem 10–50 % EtOAc/hexany, čímž

vznikla základní sloučenina (7,62 g, 21,7 mmol, 94,1 %). **ESI MS** m/z 251,1 [M-Boc+H]⁺.

Krok B: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: k roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (1,69 g, 4,83 mmol) a triethylaminu (1,01 ml, 7,25 mmol) v CH₂Cl₂ (32,2 ml) při 0 °C byl po kapkách přidán čistý MsCl (0,561 ml, 7,25 mmol) a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 10 minut. Tato reakční směs byla přelita do dělicí nálevky, zředěna ethylacetátem a poté postupně promyta 1N HCl, vodou, NaHCO₃ (nasyčeným) a solným roztokem za vzniku základní sloučeniny (1,9 g, ~100 % použité jako surovina v dalším kroku). **ESI MS** m/z 329,1 [M-Boc+H]⁺.

Krok C. 1-benzyl 4-(terc-butyl) (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: roztok 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (2,10 g, 4,90 mmol), kyanidu sodného (0,480 g, 9,80 mmol) v DMA (49,0 ml) byl zahříván na 55 °C po dobu 1 dne. Po reakci následovala HPLC (metoda s dobou 15 minut). Směs byla rozdělena mezi EtOAc/solný roztok a organická vrstva byla promyta solným roztokem (3x), vysušena nad mgSO₄ a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním s gradientem 0–100 % EtOAc/hexany, čímž vznikla základní sloučenina (1,40 g, 3,90 mmol, 79,5 %). Vodné vrstvy byly alkalizovány a odstraněny v kyanidovém odpadním toku. **ESI MS** m/z 260,1 [M-Boc+H]⁺.

Krok D. Benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát (5,32 g, 14,8 mmol) byl umístěn do CH₂Cl₂ (25 ml) a byla přidána HCl (4,0 N v dioxanu, 18,5 ml, 74,0 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 dne. Reakční směs byla zkoncentrována, čímž vznikla základní sloučenina (4,3 g, 99 %). **ESI-MS:** 260,1 [M+H]⁺.

Krok E. Terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: roztok benzyl (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,01 g, 3,89 mmol), terc-butyl 2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylátu

(1,18 g, 3,89 mmol) a DIEA (1,36 ml, 7,79 mmol) v DMSO (19,5 ml) se zahřívá na 50 °C po dobu 1 dne. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a solný roztok a byly odděleny organické látky. Organická fáze byla promyta solným roztokem (3x), vysušena nad mgSO_4 a zkoncentrována za vzniku základní sloučeniny (1,63 g, 3,09 mmol, 79,4 %). **ESI MS** m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok F. Terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Do silnostěnné baňky s kulatým dnem a teflonovým šroubovacím uzávěrem o obsahu 250 ml byl přidán roztok terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (1,64 g, 3,11 mmol) v dioxanu (31,1 ml) a na směs byl nastříkán argon. K této směsi byl postupně přidán (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (1,08 g, 9,34 mmol), Cs_2CO_3 (3,04 g, 9,34 mmol) a katalyzátor Ruphos-Pd Gen3 (0,260 g, 0,311 mmol) pod argonem a stříkání pokračovalo dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 dne. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem a organické látky byly promyty solným roztokem (2x). Organická vrstva byla vysušena nad mgSO_4 a zkoncentrována za vzniku zbytku, který byl přečištěn metodou bleskové chromatografie s vyluhováním 0–20 % (MeOH + 2 % NH_4OH) v DCM za vzniku základní sloučeniny (1,42 g, 2,34 mmol, 75,3%). **ESI MS** m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok g. Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátová sůl bistrifluoroacetátu: Roztok terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (38 mg, 0,063 mmol) v CH_2Cl_2 (627 μl) a TFA (242 μl , 3,1 mmol) byl míchán při pokojové teplotě po dobu 1 dne. Tato reakční směs byla zkoncentrována a použita jako bis-TFA sůl v další reakci (46 mg, 0,063 mmol, 100 %). **ESI MS** m/z 506,3 [M+H]⁺.

Krok H. Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: suspenze benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátové

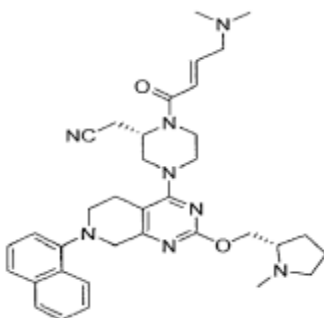
soli bistrifluoroacetátu (46 mg, 0,063 mmol), 1-bromnaftalenu (39,3 mg, 0,190 mmol) a Cs₂CO₃ (61,9 mg, 0,190 mmol) v dioxanu (633 µl) byla po dobu 5 min postřikována argonem. K této směsi byl přidán Ruphos Pd Gen 3 (5,29 mg, 0,006 mmol) a výsledná suspenze byla postřikována argonem další 1 minutu. Nádobka byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a vodu a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním 5 % MeOH/1 % NH₄OH/CH₂Cl₂ se stabilním složením za vzniku základní sloučeniny (31,9 mg, 0,050 mmol, 79,8 %). **ESI MS** m/z 632,3 [M+H]⁺.

Krok I. 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k roztoku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (31 mg, 0,049 mmol) v methanolu (981 µl) a THF (981 µl) postřikovaným dusíkem byl přidán Pd/C (10,4 mg, 0,00491 mmol) a tato směs byla míchána v atmosféře H₂ pod tlakem z balónku po dobu 1 dne. Reakční směs byla přefiltrována přes filtr injekční stříkačky z PTFE (25 mm) a filtrát byl zkoncentrován za vzniku základní sloučeniny (23,4 mg, 0,047 mmol, 95,8 %). **ESI MS** m/z 498,3 [M+H]⁺.

Krok J. 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k roztoku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (23,4 mg, 0,047 mmol) v CH₂Cl₂ (470 µl) byl přidán DIEA (41,1 µl, 0,235 mmol) a poté akryloylchlorid (12 µl, 0,141 mmol). Vzniklá směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 15 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a 2N K₂CO₃ a solný roztok. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním s 5 % MeOH/1 % NH₄OH v CH₂Cl₂, čímž byla získána základní sloučenina (19,2 mg, 0,035 mmol, 74,0 %). **ESI MS** m/z 552,3 [M+H]⁺.

Příklad 235

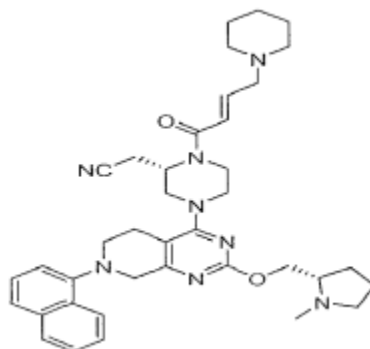
2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A. 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k roztoku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (25 mg, 0,0502 mmol) z **příkladem 234**, kroku I, (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enové kyseliny (13,0 mg, 0,100 mmol), DIEA (43,9 μ l, 0,251 mmol) v CH_2Cl_2 (502 μ l) byl přidán HATU (28,7 mg, 0,0754 mmol) a výsledná směs byla míchána při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a solný roztok. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad mgSO_4 a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn preparativním-C18 s vyluhováním pomocí 5–95 % ACN/ H_2O + 0,1 % TFA. Požadované frakce byly rozděleny mezi EA/2M K_2CO_3 . Vodný roztok byl extrahován EtOAc (2x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad mgSO_4 a zkoncentrovány za vzniku základní sloučeniny (19,0 mg, 0,031 mmol, 62,1 %). **ESI MS** m/z 609,4 [M+H]⁺.

Příklad 236

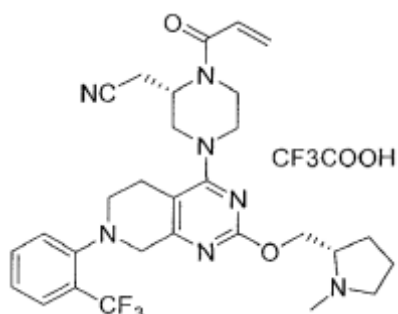
2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(E-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A. 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(E-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril byl připraven podle **příkladu 235** s náhradou (2E)-4-(1-piperidinyl)-2-butenové kyseliny za sůl HCl za vzniku základní sloučeniny (30 mg, 0,046 mmol, 92,0 %). **ESI MS** m/z 649,3 [M+H]⁺.

Příklad 237

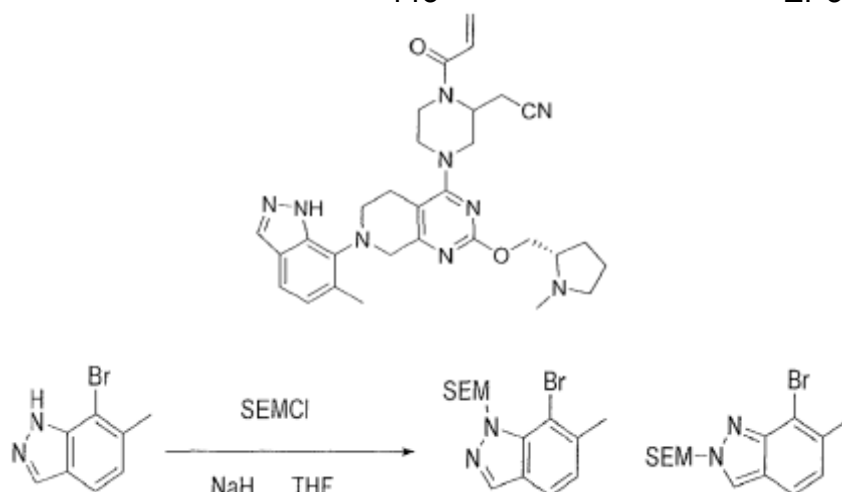
2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetát



Syntetizovaný podle **příkladu 234** s náhradou 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu za 1-bromnaftalen. **ES+APCI MS** m/z 570,3 [M+H]⁺.

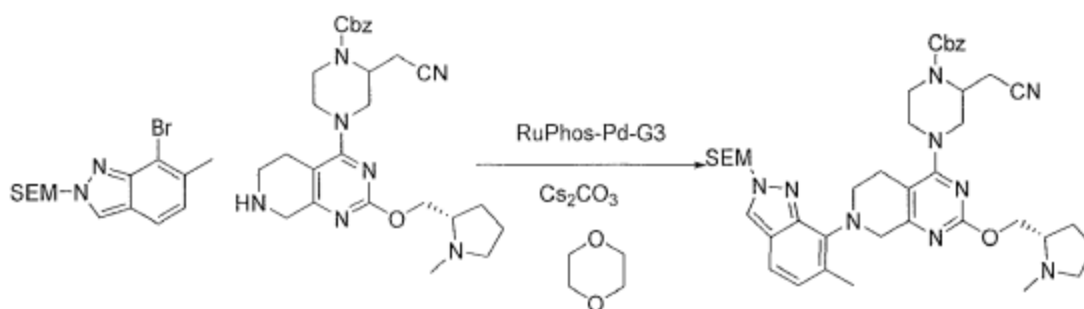
Příklad 238

2-(1-akryloyl-4-(7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 7-brom-6-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol.

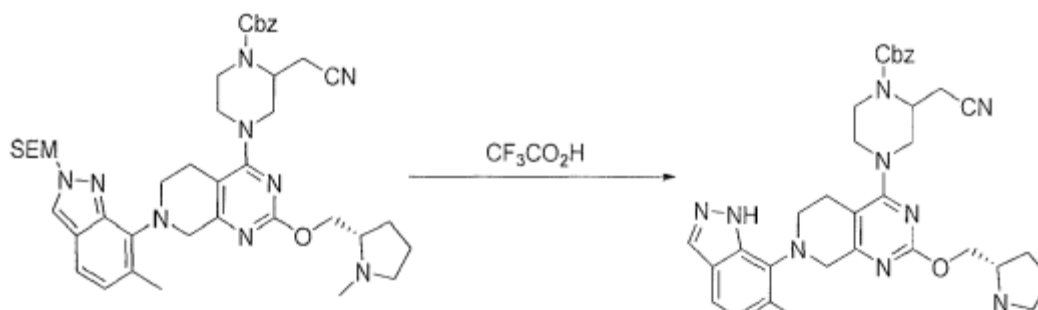
Roztok 7-brom-6-methyl-1H-indazolu (200 mg, 0,948 mmol) v tetrahydrofuranu (2 ml, 0,948 mmol) byl za míchání ochlazen v ledové lázni. Ke směsi byl po částech přidán hydrid sodný (45,5 mg, 1,14 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 1 hodiny. Dále byl přidán (2-(chlormethoxy)ethyl)trimethylsilan (0,201 ml, 1,14 mmol) a reakce probíhala za míchání 2 hodiny při zahřívání na pokojovou teplotu. Směs byla rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (2 × 10 ml), solným roztokem (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu za použití 20 až 40 % EtOAc/hexanů jako vymývacího roztoku za vzniku 7-brom-6-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazolu (46 mg, 14 %) spolu s izomerem 7-brom-6-methyl-1-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-1H-indazolu (214 mg, 66 %). ES+APCI MS m/z 341,1 [M]⁺.



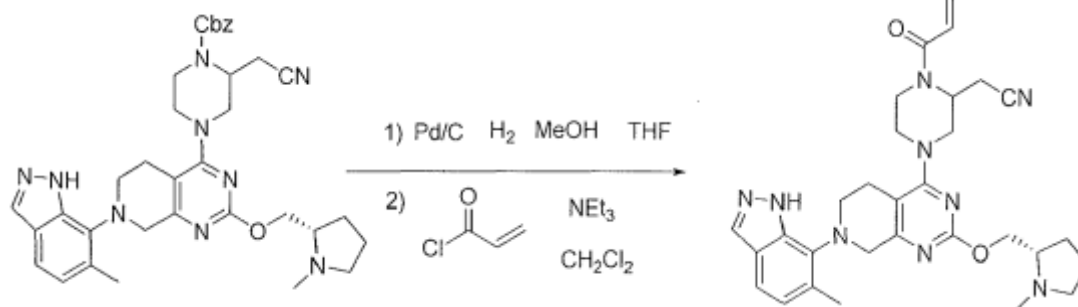
Krok B: Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(6-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát:

Směs benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (50 mg, 0,099 mmol), 7-brom-6-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol (46 mg, 0,13 mmol), Cs₂CO₃ (97 mg, 0,30 mmol), Ruphos Pd G3 (83 mg, 0,099 mmol) a dioxanu (1 ml) byla čištěna dusíkem a míchána při 70 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (5 ml), solným roztokem (5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu, Redisep 24 g, za použití 2 až 20 % MeOH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (50 mg, 66 %). ES+APCI MS m/z 766,4 [M]⁺.



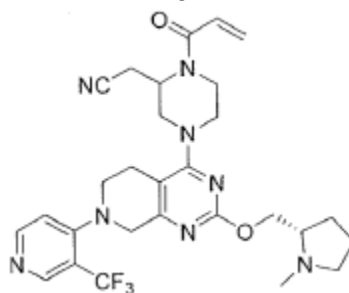
Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: čistý benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(6-methyl-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)-2H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (10 mg, 0,0131 mmol) (10 mg, 0,0131 mmol) byl rozpuštěn v kyselině trifluoroctové (1 ml, 13,1 mmol) a žlutohnědý roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla nalita do ethylacetátu (20 ml) a organické látky byly pečlivě promyty 2M Na₂CO₃ (10 ml, 20 mmol), vodou (2 × 3 ml), solným roztokem (5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu za vzniku nažloutlé tuhé látky (8 mg, 96 %). ES+APCI MS m/z 636,3 [M+H]⁺.



Krok D: 2-(1-akryloyl-4-(7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: míchaná směs benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(6-methyl-1H-indazol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16 mg, 0,02517 mmol), methanolu (1,5 ml, 0,02517 mmol), tetrahydrofuranu (1,815 mg, 0,02517 mmol) a palladia na uhlíku (10 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NO/W*) byla odplyněna a míchána v atmosféře vodíku po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt THF (3 × 3 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu na ~0,5 ml, rozpuštěny v DCM (5 ml), ochlazeny na -30 °C za míchání v lázni EtOH-H₂O-CO₂. Poté byl přidán triethylamin (0,02 ml, 5 eq) a následně akryloylchlorid (0,006134 ml, 0,07550 mmol) a reakční směs byla míchána po dobu 1 minuty při -30 °C. Reakce byla potlačena NH₄OH (0,03 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozdělen mezi 1M NaHCO₃ (3 ml) a EtOAc (15 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (3 ml), solným roztokem (3 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn chromatografií na silikagelu, Redisep 12 g za použití 10 až 20 % MeOH/DCM + 0,2 % NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky (5,96 mg, 43 %). ES+APCI MS m/z 556,3 [M+H]⁺.

Příklad 239

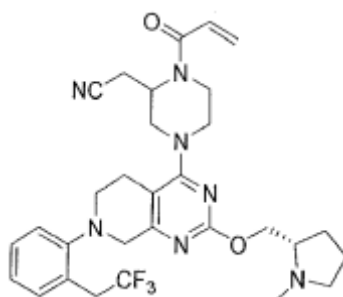
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Syntetizovaný podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromidu namísto 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 240

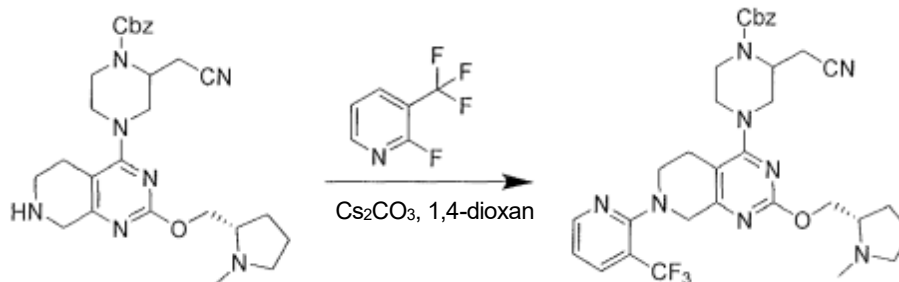
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(2,2,2-trifluorethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



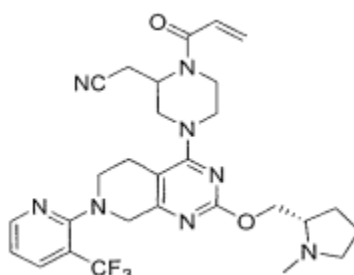
Syntetizovaný podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 1-brom-2-(2,2,2-trifluorethyl)benzenu namísto 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

Příklad 241

Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát



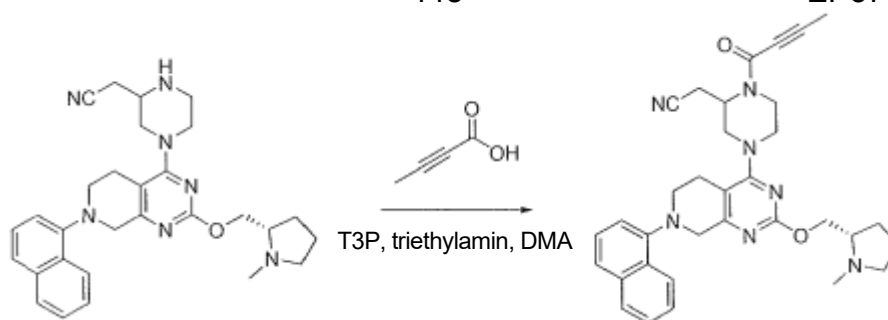
Krok A: Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (100 mg, 0,198 mmol) byl ve zkumavce rozpuštěn v dioxanu (98,9 μ l, 0,198 mmol) a upraven uhličitánem cesným (129 mg, 0,396 mmol) a 2-fluor-3-(trifluormethyl)pyridinem (163 mg, 0,989 mmol). Zkumavka byla poté uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 12 hodin. Produkt reakce byl přefiltrován přes papír GF/F a zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn křemíkovou chromatografií (0–12 % MeOH v DCM).



Krok B: syntéza podle **příkladu 210**, kroky F–G, za použití benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu namísto benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu v kroku F. ES+APCI MS m/z 571,3 $[M+H]^+$.

Příklad 242

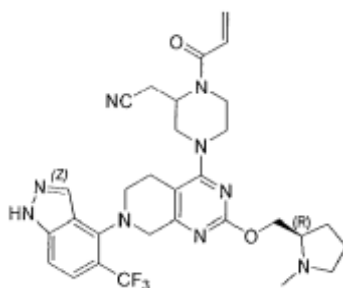
2-(1-(but-2-ynoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

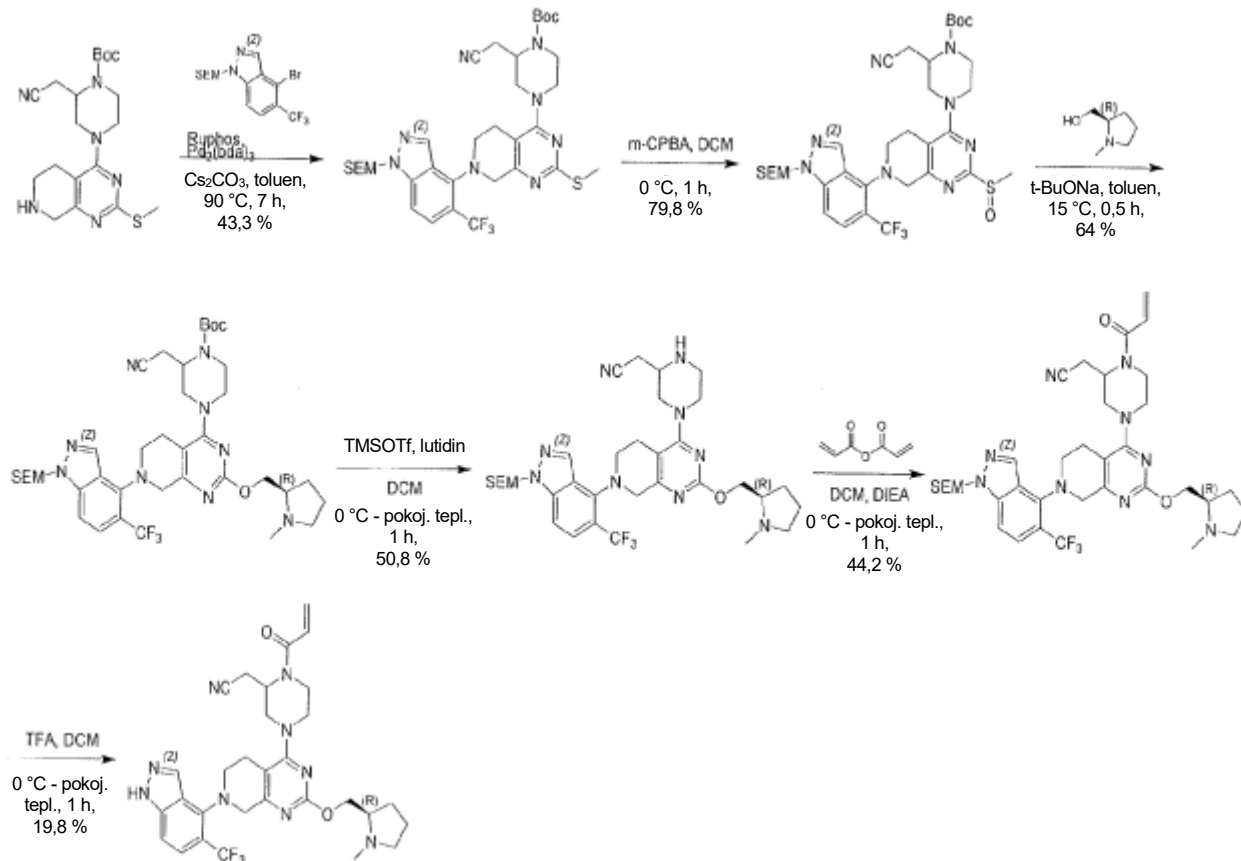


Do baňky s kulatým dnem o obsahu 25 ml obsahující N,N-dimethylformamid (603 μ l, 0,06 mmol) byl při teplotě 0 °C přidán 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,06 mmol) a triethylamin (12,2 mg, 0,12 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina 2-butylová (6,08 mg, 0,07 mmol). Dále byl do míchané směsi přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (26,9 μ l, 0,09 mmol). Reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 2 hodin. Přidala se voda a byla provedena extrakce produktu reakce EtOAc (2 x 25 ml). Organické vrstvy byly promyty nasycenou LiCl, NaCl a vodou (po 10 ml při každém promytí). Byly vysušeny a zkoncentrovány na tuhou látku, která byla přečištěna pomocí HPLC s reverzní fází (5–95 % ACN : H₂O, s 0,1 % TFA) za vzniku základní sloučeniny.

Příklad 243

2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H* trifluormethyl)-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok A: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (1,05 g, 2,60 mmol), 2-[[4-bromo-5-(trifluormethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (1,13 g, 2,86 mmol), RuPhos (484 mg, 1,04 mmol) a Cs₂CO₃ (2,11 g, 6,49 mmol) v toluenu (20 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (475 mg, 519 μmol) pod N₂, suspenze byla odplyněna ve vakuu a několikrát pročištěna N₂. Směs byla zahřáta na 90 °C a míchána při 90 °C po dobu 7 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt EtOAc (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EA od 30 : 1 do 4 : 1) a následně pomocí kolony flash s reverzní fází (ACN : 100 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (850 mg, 1,12 mmol, výtěžek 43,3 %, čistota 95,0 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS *m/z* 719,5 [M+H]⁺.

Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (850 mg, 1,18 mmol) v DCM (17 ml) byl přidán *m*-CPBA (240 mg, 1,18 mmol, čistota 85,0 %) při 0 °C a míchán při 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena nasyceným Na₂S₂O₃ (15 ml) při 0 °C a oddělena, poté zředěna vodou (10 ml) a extrahována EtOAc (30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 80 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (730 mg, 944 μmol, výtěžek 79,8 % výtěžek, čistota 95,0 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS *m/z* 735,5 [M+H]⁺.

Krok C: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 408 μmol) a [(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (94,0 mg, 816 μmol) v toluenu (6 ml) byl přidán *t*-BuONa (58,8 mg, 612 μmol) při 15 °C a míchán při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Ke směsi byl přidán EtOAc (15 ml) a voda (5 ml), poté byla provedena extrakce EtOAc (3 × 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 54 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (216 mg, 261 μmol, výtěžek 64,0 %, čistota 95,0 %) jako hnědé tuhé látky. ESI MS *m/z* 786,6 [M+H]⁺.

Krok D: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (190 mg, 242 μ mol) a 2,6-dimethylpyridinu (311 mg, 2,90 mmol, 338 μ l) v DCM (4 ml) byl přidán TMSOTf (645 mg, 2,90 mmol, 524 μ l) při 0 °C a při 20 °C se provádělo míchání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena MeOH (1 ml) a poté zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 40 %). 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (85 mg, 123 μ mol, výtěžek 50,8 %, čistota 99,0 %) byl získán jako bílá tuhá látka. ESI MS *m/z* 686,5 [M+H]⁺.

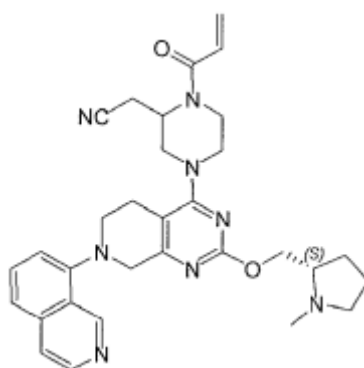
Krok E: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril K roztoku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (85,0 mg, 124 μ mol), DIEA (96,1 mg, 744 μ mol, 130 μ l) v DCM (2 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (23,4 mg, 186 μ mol) při 0 °C a tato směs se míchala při 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena vodou (2 ml). Výsledná směs byla extrahována DCM (3 \times 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 48 %) za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (45 mg, 54,7 μ mol, výtěžek 44,2 %, čistota 90,0 %) jako bílé tuhé látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,45–6,36 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,44–4,28 (m, 3H), 4,21–4,08 (m, 2H), 3,98 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,63–3,54 (m, 2H), 3,48–3,39 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,10 (br s, 2H), 2,99–2,86 (m, 2H), 2,80

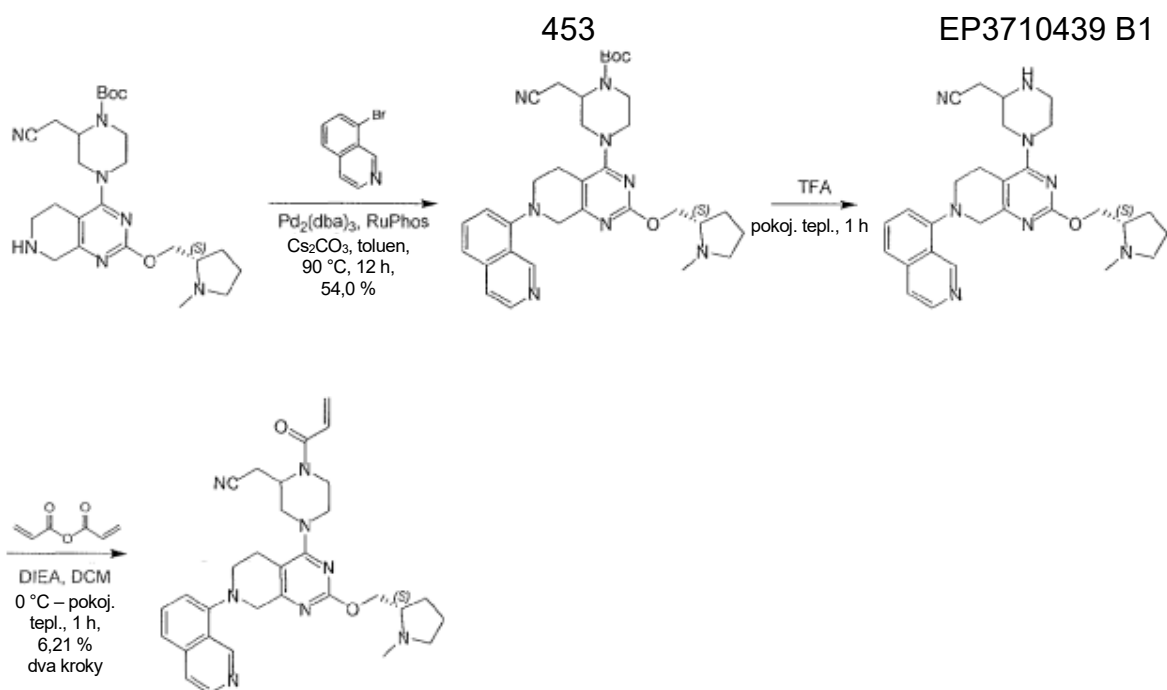
(br s, 2H), 2,73–2,58 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (br s, 1H), 2,05 (br s, 1H), 1,77 (br s, 4H), 0,94–0,88 (m, 2H), – 0,04 (s, 9H).

Krok F: 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril K roztoku 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluormethyl)-1-(2-trimethylsilyloxyethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (45 mg, 60,8 μmol) v DCM (0,15 ml) byl přidán TFA (208 mg, 1,82 mmol, 135 μl) a směs se míchala při 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla alkalizována nasyceným NaHCO_3 (2 ml) na hodnotu pH = 8. Výsledná směs byla extrahována DCM : MeOH (10 : 1) (3 \times 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; mobilní fáze: [voda(0,225 %FA)-ACN]; B %: 10–40 %, 10,5 min) za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (8,2 mg, 12,0 μmol , výtěžek 19,8 %, čistota 96,2 %, FA) jako žlutého oleje. ESI MS m/z 610,4 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Příklad 244

2-[4-[7-(8-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-isochinoly)-2-[[2[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: k roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 445 μmol), 8-bromisochinolinu (185 mg, 891 μmol), RuPhos (41,6 mg, 89,1 μmol) a Cs_2CO_3 (435 mg, 1,34 mmol) v toluenu (4,5 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (40,8 mg, 44,5 μmol) pod N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N_2 . Směs byla míchána pod N_2 při 90°C po dobu 12 hodin. Směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt EtOAc (3×10 ml). Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 20 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-isochinoly)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (160 mg, 240 μmol , výtěžek 54,0 %, čistota 90,0 %) jako hnědé tuhé látky. ESI MS m/z 599,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

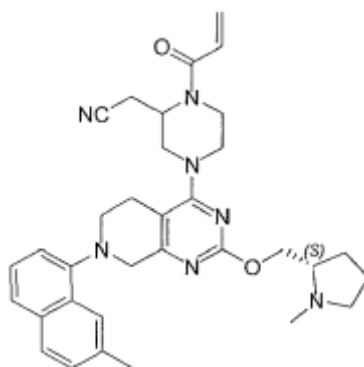
Krok B: 2-[4-[7-(8-isochinoly)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: roztok *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-isochinoly)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (190 mg, 317 μmol) a TFA (724 mg, 6,35 mmol, 470 μl) byl míchán při 20°C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(8-isochinoly)-2-[[2(S)-1-

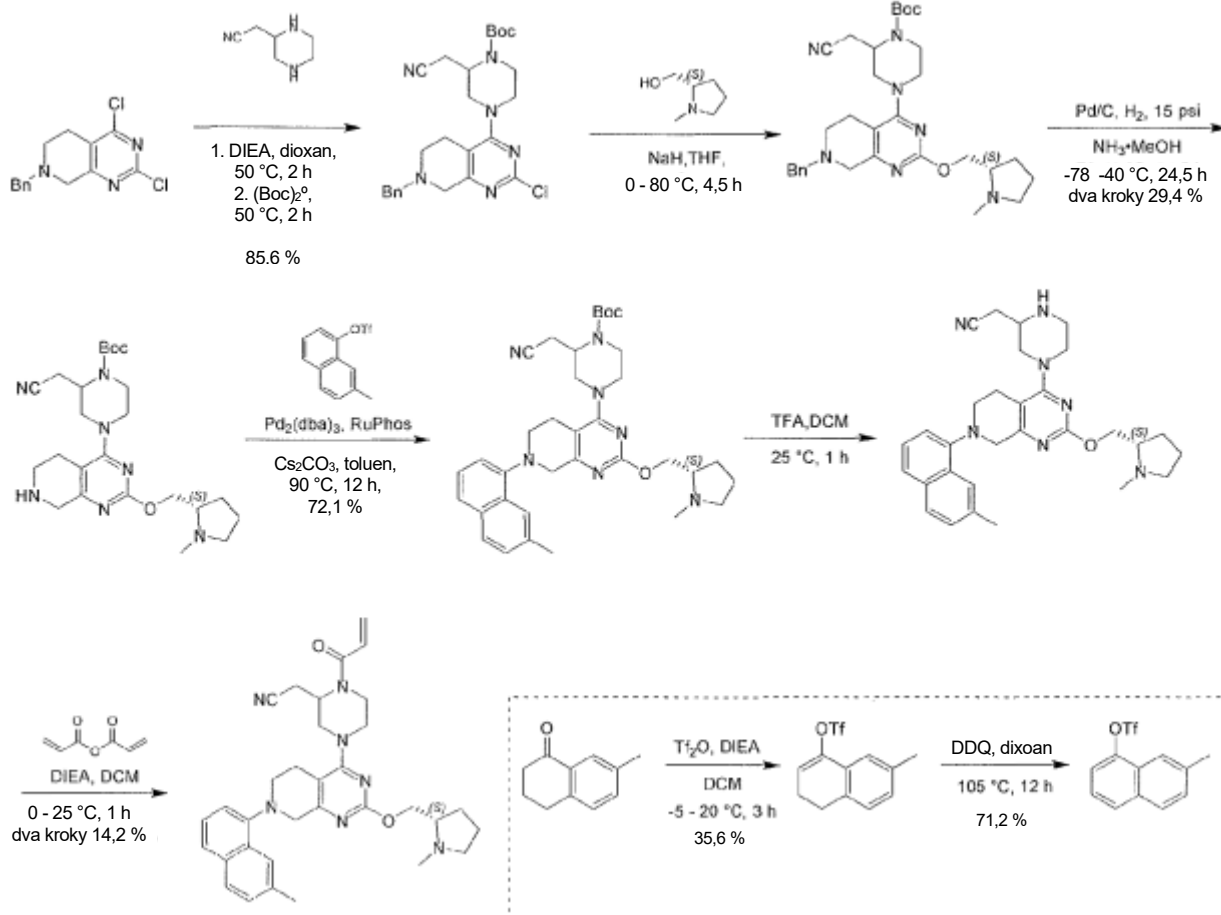
methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (230 mg, surový stav, 2 TFA) jako hnědého oleje.

Krok C: 2-[4-[7-(8-isochinolylyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: k roztoku 2-[4-[7-(8-isochinolylyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (230 mg, 316 μ mol, 2TFA) a DIEA (409 mg, 3,17 mmol, 551 ml) v DCM (5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (47,9 mg, 380 μ mol) při 0 °C, poté byla směs míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byla přidána voda (5 ml). Výsledná směs byla extrahována DCM (3 \times 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda(0,225 %FA)-ACN]; B %: 1–20 %, 10 min) za vzniku 2-[4-[7-(8-isochinolylyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (12,5 mg, 19,7 μ mol, výtěžek 6,23 %, čistota 94,5 %, FA) jako žluté tuhé látky. ESI MS *m/z* 553,2 [M+H]⁺.

Příklad 245

2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok A: (7-methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát:

k roztoku 7-methyltetralin-1-onu (2,00 g, 12,5 mmol) a DIPEA (4,84 g, 37,5 mmol, 6,52 ml) v DCM (30 ml) byl při -5 °C po kapkách přidán Tf₂O (5,28 g, 18,7 mmol, 3,09 ml). Směs se míchala při 20 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EA 1/0 až 100/1) za vzniku (7-methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,53 g, 4,45 mmol, výtěžek 35,6 %, čistota 85,0 %) jako žlutého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,17 (s, 1H), 7,11–7,05 (m, 2H), 6,01 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,50 (dt, J = 4,8, 8,0 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Krok B: (7-methyl-1-naftyl) trifluormethansulfonát:

Směs (7-methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl)trifluormethansulfonátu (1,40 g, 4,79 mmol) a DDQ (2,17 g, 9,58 mmol) v dioxanu (28 ml) byla míchána při 105 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EA 1/0 až 100/1) za vzniku (7-methyl-1-naftyl)trifluormethansulfonátu (1,10 g,

3,41 mmol, výtěžek 71,2 %, čistota 90,0 %) jako žlutého oleje. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,87–7,79 (m, 3H), 7,49–7,38 (m, 3H), 2,59 (s, 3H).

Krok C: *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: směs 7-benzyl-2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (10 g, 34,0 mmol), 2-piperazin-2-ylacetonitrilu (10,1 g, 51,0 mmol, 2 HCl) a DIEA (17,6 g, 136 mmol, 23,7 ml) v dioxanu (100 ml) byla míchána při 50 °C po dobu 2 hodin. Byl přidán Boc_2O (14,8 g, 68,0 mmol, 15,6 ml) a směs byla míchána při 50 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl zředěn ethylacetátem (500 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (1 × 300 ml), solným roztokem (1 × 200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozmělněn ethylacetátem (100 ml). Sraženina byla přefiltrována a zfiltrovaný koláč byl promyt ethylacetátem (50 ml) a vysušen ve vakuu za vzniku šedé tuhé látky. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 100/1 až 1/2). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku tuhé látky, která byla následně sloučena s výše uvedenou tuhou látkou za vzniku *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (15 g, 29,10 mmol, výtěžek 85,6 %, čistota 93,7%) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 483,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok D: 4-[7-benzyl-2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: k roztoku [(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (1,19 g, 10,4 mmol, 1,23 ml, 2,5 eq) v THF (30,0 ml) byl při 0 °C přidán NaH (331 mg, 8,28 mmol, čistota 60 % v minerálním oleji, 2,00 eq) a směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byl přidán *tert*-butyl 4-(7-benzyl-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (2,00 g, 4,14 mmol, 1,00 eq) a směs byla míchána při 80 °C po dobu 4 hodin. Směs byla nalita do ledové vody (100 ml) a extrahována etheracetátem (3 × 150 ml). Organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (1 × 200 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,86 g, surový stav) jako

černého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. ESI MS m/z 562,3 [M+H]⁺.

Krok E: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: do methanolu (70,0 ml) byl probubláván NH₃ při -78 °C po dobu 30 minut. Do směsi byl přidán *terc*-butyl 4-[7-benzyl-2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (2,00 g, surový stav) a Pd/C (0,20 g, čistota 10 %). Směs byla míchána při 40 °C po dobu 24 hodin pod H₂ při tlaku 15 psi. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly upraveny na hodnotu pH > 7 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,00 ml) a vodná vrstva byla extrahována etheracetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,40 g, 845 μmol, výtěžek ve dvou stupních 29,4 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 472,2 [M+H]⁺.

Krok F: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: roztok *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (185 mg, 392 μmol), (7-methyl-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (159 mg, 549 μmol), Pd₂(dba)₃ (35,9 mg, 39,2 μmol), RuPhos (36,6 mg, 78,5 μmol) a Cs₂CO₃ (320 mg, 981 μmol) v toluenu (30 ml) byl odplyněn N₂ a poté zahříván na 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % NH₃•H₂O)/acetonitril] za vzniku *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 283 μmol, výtěžek 72,1 %, čistota 96,1 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 612,6 [M+H]⁺.

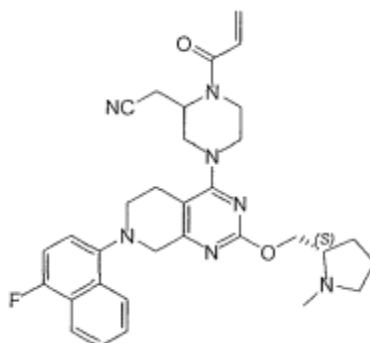
Krok G: 2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8- dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril:

roztok *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 294 μmol) v TFA (671 mg, 5,88 mmol, 436 μl) byl míchán při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,37 g, surový stav, TFA) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok H: 2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: k roztoku 2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (189 mg, surový stav, TFA) a DIEA (976 mg, 7,55 mmol, 1,32 ml) v DCM (4 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (38,1 mg, 302 μmol). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce potlačena pomocí MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (1 ml) a extrahována DCM (3 \times 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μm ; mobilní fáze: [voda(0,225 %FA) – ACN]; B %: 15–45 %, 10,5 min) za vzniku 2-[4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (13,2 mg, 21,3 μmol , výtěžek ve dvou stupních 14,2 %, čistota 98,4 %, FA) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 566,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 246

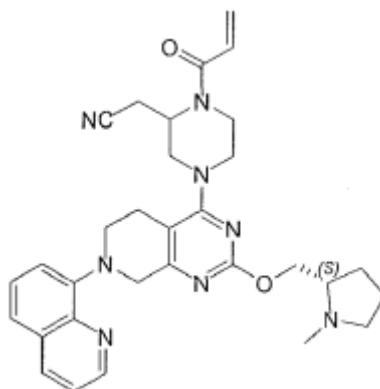
2-[4-[7-(4-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril.



Syntetizovaný podle metody popsané v **příkladu 147** s náhradou 1-brom-4-fluornaftalenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI MS m/z 570,5 [M+H]⁺.

Příklad 247

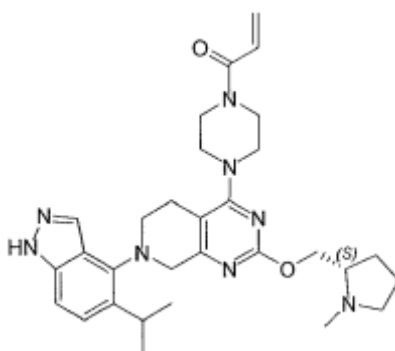
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(chinolin-8-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Syntetizovaný podle metody popsané v **příkladu 147** s náhradou 8-bromchinolinu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI MS m/z 553,2 [M+H]⁺.

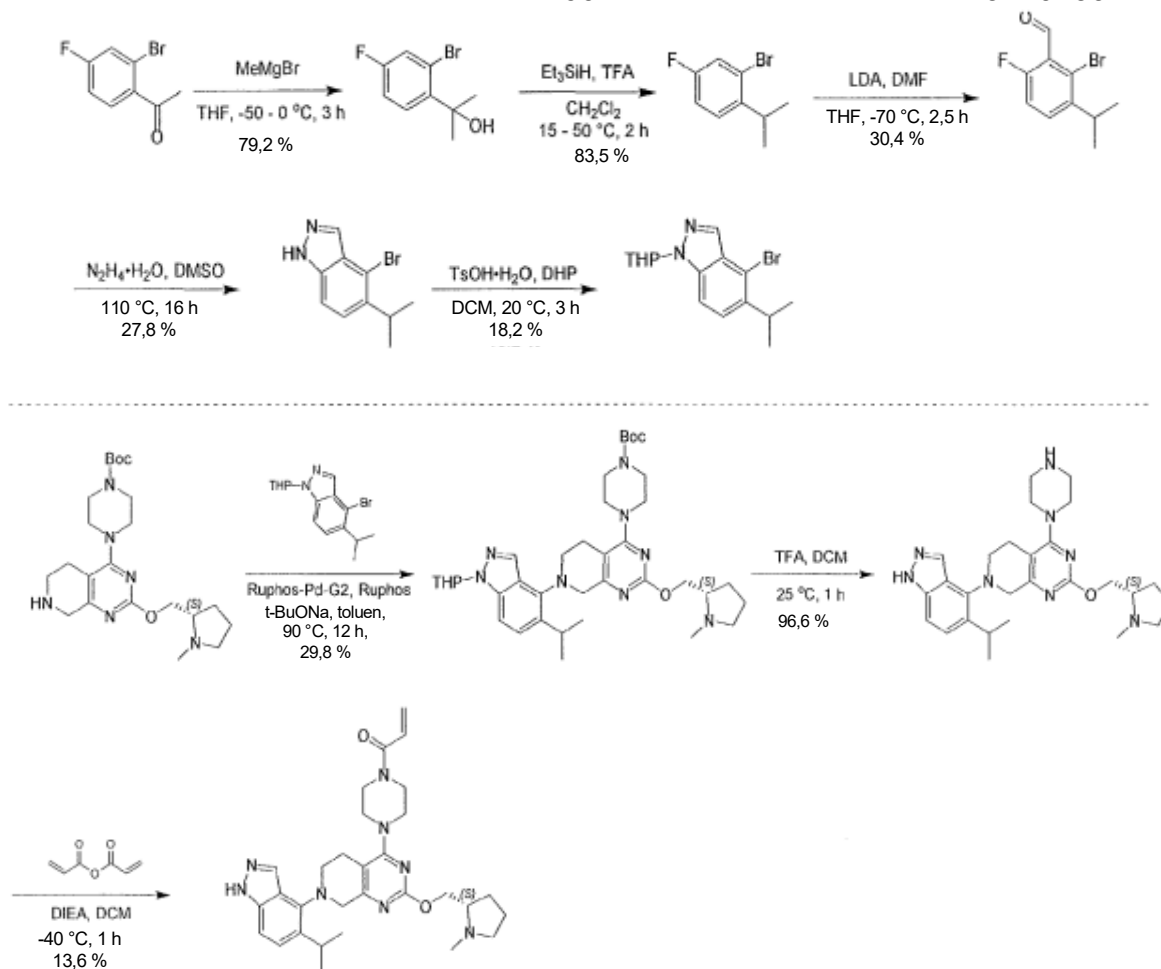
Příklad 248

(S)-1-(4-(7-(5-isopropyl-1H-indazol-4-yl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



460

EP3710439 B1



Krok A: 2-(2-brom-4-fluor-fenyl)propan-2-ol: k roztoku 1-(2-brom-4-fluor-fenyl)ethanonu (10 g, 46,1 mmol) v THF (100 ml) byl při -50 °C přidán MeMgBr (v etheru) (3 M, 46,08 ml). Směs se zahřála na 0 °C a míchala se po dobu 3 hodin. Směs byla ochlazena nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (10 ml) při -50 °C. Směs byla zahřáta na 15 °C a poté zředěna ethylacetátem (500 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (1 × 500 ml) a solným roztokem (1 × 500 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-(2-brom-4-fluor-fenyl)propan-2-olu (10 g, 36,5 mmol, výtěžek 79,2 %, čistota 85 %) jako bezbarvého oleje.

Krok B: 2-brom-4-fluor-1-isopropyl-benzen: k roztoku 2-(2-brom-4-fluor-fenyl)propan-2-olu (9 g, 38,6 mmol) v dichlormethanu (100 ml) byl přidán Et₃SiH (8,98 g, 77,2 mmol, 12,3 ml) a TFA (65,1 g, 571 mmol, 42,3 ml). Tato směs se míchala 1 hodinu při 15 °C a poté se 1 hodinu zahřívala na 50 °C. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a poté zředěna ethylacetátem (100 ml). Vodná vrstva byla upravena na hodnotu pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem

(50 ml × 3). Spojená organická fáze byla promyta solným roztokem (30 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (petrolether/ethylacetát = 1/0 až 100/1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu. 2-brom-4-fluor-1-isopropyl-benzen (7 g, 32,2 mmol, výtěžek 83,5 %) byl získán jako bezbarvý olej. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,36–7,27 (m, 2H), 7,09–7,02 (m, 1H), 3,46–3,31 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Krok C: 2-brom-6-fluor-3-isopropyl-benzaldehyd: Ke směsi 2-brom-4-fluor-1-isopropyl-benzenu (7 g, 32,2 mmol v THF (100 ml) byl přidán LDA (2 M v toluenu, 24,2 ml) při -70 °C v atmosféře dusíku. Směs byla míchána po dobu 0,5 hodiny a poté byl přidán DMF (7,07 g, 96,7 mmol, 7,44 ml). Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla potlačena vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (2 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, PE\EA = 1\0 až 10\1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-brom-6-fluor-3-isopropyl-benzaldehydu (2,4 g, 9,79 mmol, výtěžek 30,4 %) jako žlutého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 10,41 (s, 1H), 7,48 (dd, J = 5,6, 8,8 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 9,2, 1H), 3,57–3,46 (m, 1H), 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 6H).

Krok D: 4-brom-5-isopropyl-1H-indazol: k 2-brom-6-fluor-3-isopropyl-benzaldehyd (2,4 g, 9,79 mmol) v DMSO (3 ml) byl přidán N₂H₄•H₂O (15,4 g, 302 mmol, 15 ml, čistota 98 %) a směs byla zahřívána na 110 °C a míchána po dobu 16 hodin. Reakční směs byla nalita do H₂O (10 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Organická fáze byla promyta solným roztokem (10 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/0 až 5/1) za vzniku 4-brom-5-isopropyl-1H-indazolu (650 mg, 2,72 mmol, výtěžek 27,8 %) jako žluté tuhé látky. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 10,24 (br s, 1H), 8,08 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (td, J = 6,8, 13,6 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Krok E: 4-brom-5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol: k roztoku 3,4-dihydro-2H-pyranu (457 mg, 5,44 mmol, 497 μl, 2 eq) v dichlormethanu (15 ml) byl

přidán TsOH•H₂O (51,7 mg, 271 μmol) a 4-brom-5-isopropyl-1*H*-indazol (650 mg, 2,72 mmol). Směs se míchala při 20 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 2). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/0 až 5/1) a dále přečištěn na koloně flash s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril] za vzniku 4-brom-5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (170 mg, 494 μmol, výtěžek 18,2 %, čistota 94 %) jako žlutého oleje. ESI MS m/z 323,0 [M+H]⁺.

Krok F: terc-butyl 4-[7-(5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: směs 4-brom-5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (136 mg, 420 μmol), *terc*-butyl 4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 323 μmol), RuPhos (15,1 mg, 32,4 μmol), RuPhos-Pd-G2 (25,1 mg, 32,4 μmol) a t-BuONa (77,7 mg, 809 μmol) v toluenu (3 ml) byla třikrát odplyněna a přečištěna N₂ a míchána při 90 °C po dobu 12 hodin v atmosféře N₂. Směs byla zředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta vodou (20 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 100/1 až 10/1) a požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *terc*-butyl 4-[7-(5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (70 mg, 96,5 μmol, výtěžek 29,8 %, čistota 93 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 675,3 [M+H]⁺.

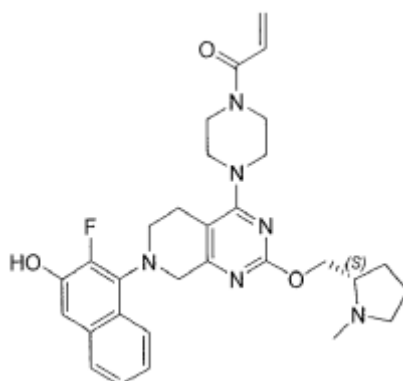
Krok G: 7-(5-isopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-(((2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin: k roztoku *terc*-butyl 4-[7-(5-isopropyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (40 mg, 59,3 μmol) v dichlormethanu (100 μl) byl přidán TFA (101 mg, 889 μmol, 65,8 μl). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(5-isopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-

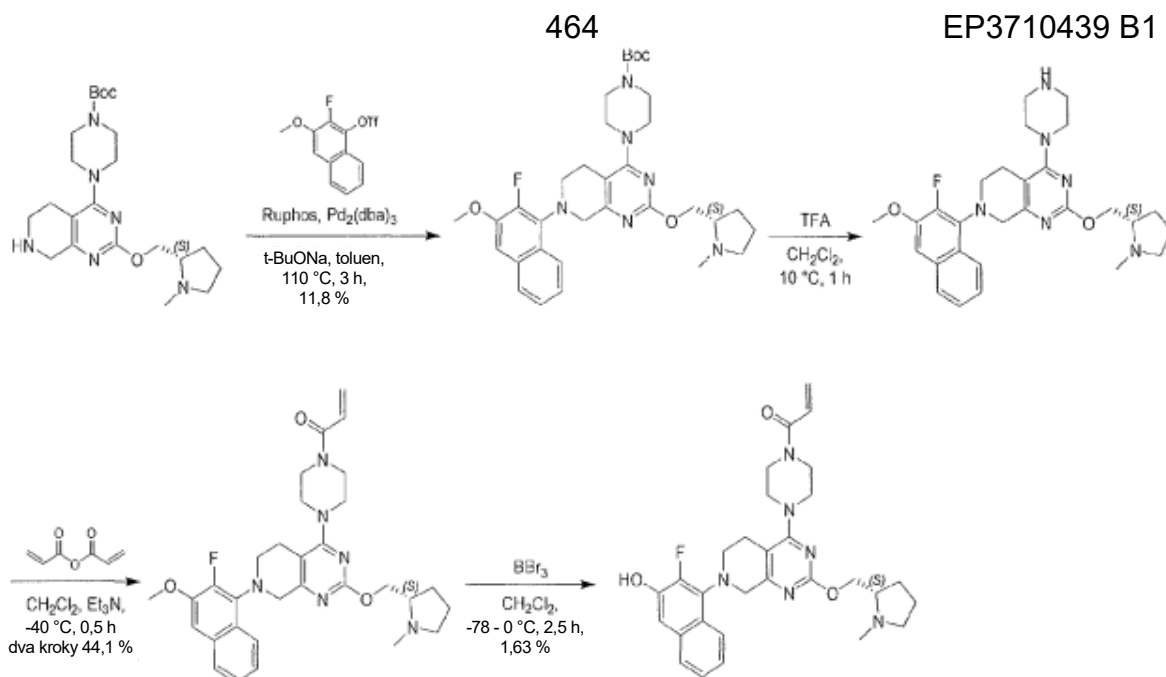
methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (42 mg, 58,4 μ mol, výtěžek 98,6 %, 2 TFA) jako hnědého oleje, který byl použit v dalším kroku přímo bez čištění. ESI MS m/z 491,4 $[M+H]^+$.

Krok H: 1-[4-[7-(5-isopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: ke směsi 7-(5-isopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (42 mg, 58,4 μ mol) a DIEA (75,5 mg, 584 μ mol, 102 μ l) v dichlormethanu (2 ml) byl přidán roztok prop-2-enoylprop-2-enoátu (7,37 mg, 58,4 μ mol, 1 eq) v dichlormethanu (1 ml) při -40 °C v atmosféře dusíku. Směs se míchala při teplotě -40 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla potlačena přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ (2 ml). Směs byla poté nalita do vody (20 ml) a extrahována dichlormethanem (20 ml \times 2). Spojené organické látky byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA) – ACN]; B %: 5–38 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(5-isopropyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (4,5 mg, 7,93 μ mol, výtěžek 13,6 %, čistota 96 %) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 545,2 $[M+H]^+$.

Příklad 249

1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on





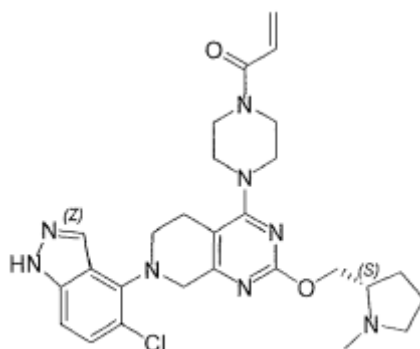
Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (205 mg, surový stav) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. ESI MS *m/z* 507,0 [M+H]⁺.

Krok C: 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: k roztoku 7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (0,20 g, surový stav) a TEA (399 mg, 3,95 mmol, 549 ml) v dichlormethanu (5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (49,8 mg, 394 μmol) při -40 °C, poté byl míchán při -40 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla ochlazena methanolem (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % TFA)/acetonitril]. Hodnota pH vodné vrstvy byla upravena na 7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem/methanolem (10/1) (3 × 10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným chloridem sodným (1 × 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (0,10 g, 174 μmol, výtěžek 44,1 %) jako žlutého oleje. ESI MS *m/z* 561,5 [M+H]⁺.

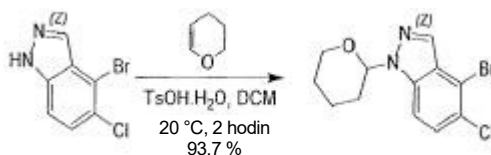
Krok D: 1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: k roztoku 1-[4-[7-(2-fluor-3-methoxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (0,10 g, 174 μmol) v dichlormethanu (3 ml) byl při -78 °C přidán BBr₃ (223 mg, 892 μmol, 85,9 ml). Směs byla míchána při -78 °C po dobu 0,5 hodiny a při 0 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu, zředěna dichlormethanem (3 ml) a vodou a hodnota pH vodné vrstvy byla upravena na > 7 přidáním nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného při -78–0 °C. Vodná vrstva byla následně extrahována dichlormethanem (3 × 5,00 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methanol = 10/1) a směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm;

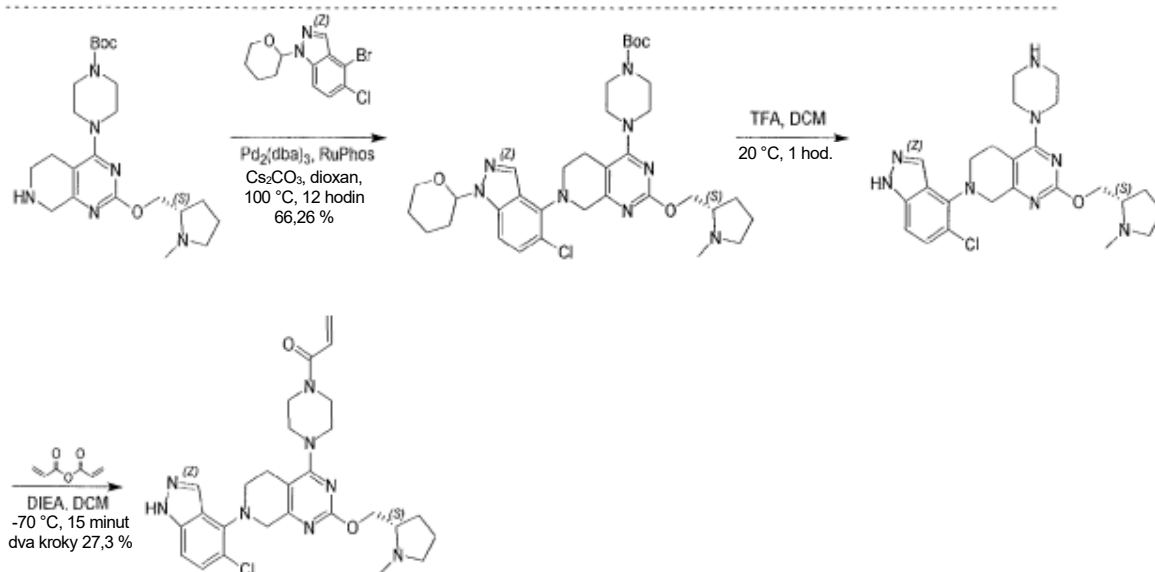
mobilní fáze: [voda (10 mm NH₄HCO₃) – ACN]; B %: 30–60 %, 3 min) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μ; mobilní fáze: [voda (0,225 % FA) – ACN]; B %: 20–50 %, 10 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku 1-[4-[7-(2-fluor-3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (1,59 mg, 2,91 μmol, výtěžek 1,63 %, čistota 100 %, FA) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 547,2 [M+H]⁺.

Příklad 250



1-[4-[7-(5-chloro-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-ol





Krok A: 4-brom-5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol: k roztoku 4-brom-5-chlor-1*H*-indazolu (100 mg, 432,0 μmol) v DCM (3 ml) byl přidán $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8,22 mg, 43,2 μmol) a 3,4-dihydro-2*H*-pyran (72,7 mg, 864 μmol , 79,0 μl). Směs byla míchána při $20\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Reakce byla promyta vodou (20 ml) a vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (20 ml \times 2). Spojené organické látky byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 10 : 1) za vzniku 4-brom-5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (270 mg, 810 μmol , výtěžek 93,8 %) jako bílé tuhé látky. ESI MS m/z 547,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok B: terc-butyl-4-[7-(5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát: Směs terc-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (123 mg, 284,4 μmol), 4-brom-5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (135 mg, 427 μmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,0 mg, 28,4 μmol), RuPhos (20,0 mg, 42,9 μmol) a Cs_2CO_3 (278 mg, 853 μmol) v dioxanu (10 ml) byl odplyněn a pročištěn N_2 a poté byla směs míchána při $100\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 12 hodin v atmosféře N_2 . Reakce byla potlačena přidáním vody (20 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické látky byly vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo zkoncentrováno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/MeOH = 10/1) za vzniku terc-butyl-4-[7-(5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

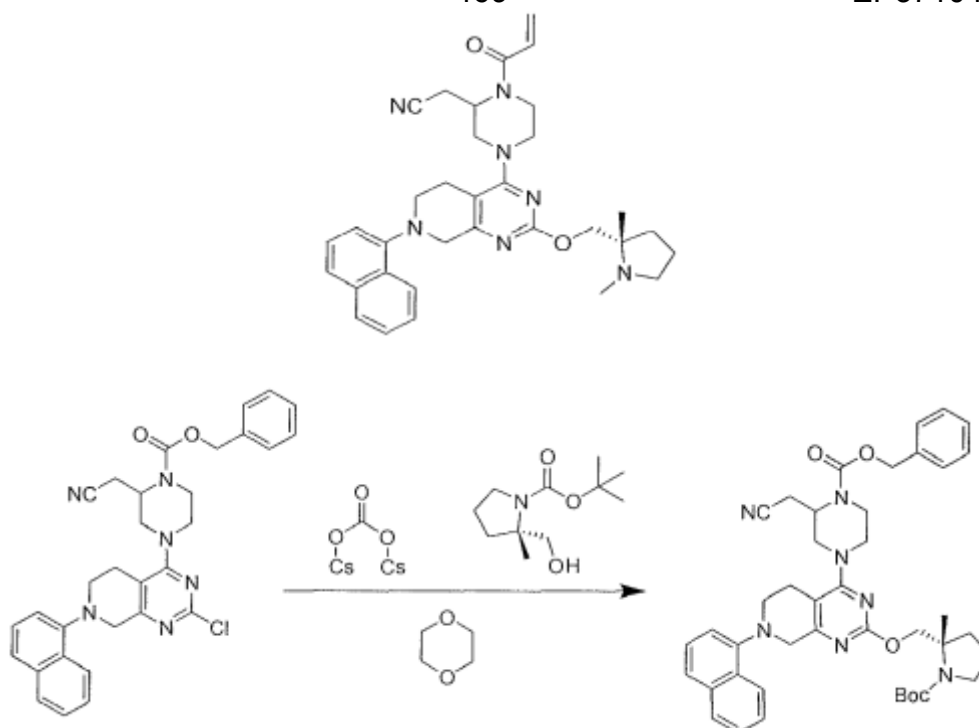
karboxylátu (130,0 mg, 188,4 μ mol, výtěžek 66,3 %) jako bílé tuhé látky. ESI MS m/z 668,2 [M+H]⁺.

Krok C: 7-(5-chlor-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin: k roztoku *tert*-butyl 4-[7-(5-chlor-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50,0 mg, 74,9 μ mol) v DCM (2 ml) byl přidán TFA (1,95 ml). Tato směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku 7-(5-chlor-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (40,0 mg, surový stav, 2 TFA) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. ESI MS m/z 483,4[M+H]⁺.

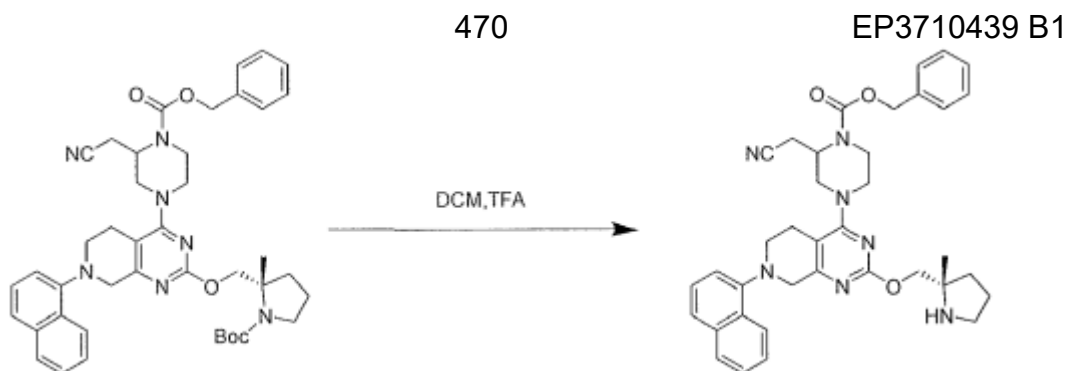
Krok D: 1-[4-[7-(5-chlor-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on: K roztoku 7-(5-chlor-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (40,0 mg, 2 TFA) a DIEA (50 mg, 387 μ mol, 67,4 μ l) v DCM (3 ml) byl po kapkách přidán akrylový anhydrid (9,0 mg, 71,4 μ mol) v atmosféře N₂. Směs byla míchána při -70 °C po dobu 15 minut. Reakce byla potlačena přidáním vody (10 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (10 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10–37 %, 10 min) a lyofilizován za vzniku 1-[4-[7-(5-chlor-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (11,9 mg, 20,8 μ mol, dva stupně 27,3 %, 100 % e.e.) jako žluté tuhé látky. ESI MS m/z 537,2 [M+H]⁺.

Příklad 251

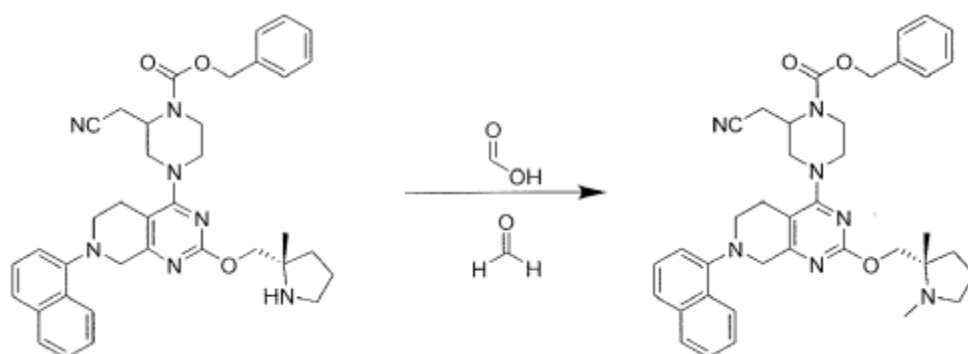
2-(1-akryloyl-4-(2-(((*S*)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 0,362 mmol) byl v mikrovlnné trubici rozpuštěn v dioxanu (181 μ l, 0,362 mmol) a upraven uhličitánem cesným (236 mg, 0,723 mmol) a (S)-terc-butyl-2-(hydroxymethyl)-2-methylpyrrolidin-1-karboxylátem (389 mg, 1,81 mmol). Zkumavka byla poté uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 2 hodin. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu a byla provedena filtrace přes papír GF/F. Filtrát byl zkoncentrován in vacuu a podroben chromatografii na CombiFlash (0–10 % DCM : MeOH). Všechny frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (264 mg, 0,361 mmol, výtěžek 99,7 %). ES+APCI MS m/z 732,4 [M+H]⁺.

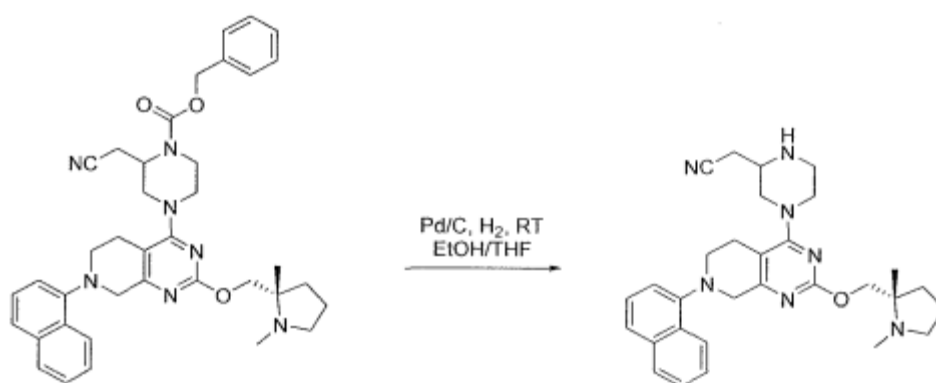


Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (264 mg, 0,361 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (3 607 μ l, 0,361 mmol) a upraven TFA (556 μ l, 7,21 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu a upraven nasyceným hydrogenuhličitanem. Vodná vrstva byla extrahována DCM (2x) a spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 0,332 mmol, výtěžek 92,2 %). ES+APCI MS m/z 632,3 [M+H]⁺.



Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (105 mg, 0,1662 mmol) byl rozpuštěn v kyselině mravenčí (94,05 μ l, 2,493 mmol) a upraven formaldehydem (1 868 μ l, 24,93 mmol). Reakční směs byla míchána při

85 °C po dobu 1 hodiny. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Reakce byla ochlazená na pokojovou teplotu a upravena nasyceným hydrogenuhličitanem a směs byla extrahována DCM (2x) a organické látky byly spojeny a vysušeny nad Na₂SO₄. Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a podrobeny chromatografii na přístroji CombiFlash (0–10 % DCM : MeOH). Všechny frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,1161 mmol, výtěžek 69,88 %). ES+APCI MS m/z 646,4 [M+H]⁺.



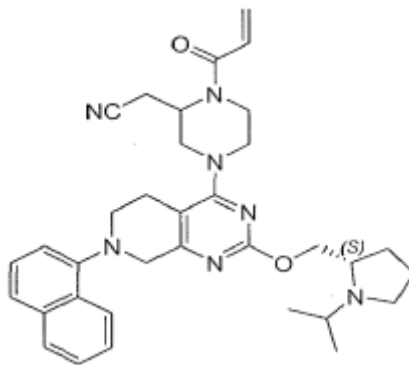
Krok D: 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (117 mg, 0,181 mmol) v EtOH (1 812 µl, 0,181 mmol) a THF (1 812 µl, 0,181 mmol) byl čištěn po dobu 5 minut N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (96,4 mg, 0,0453 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a čištěn N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok byl poté míchán v atmosféře H₂ po dobu 1 hodiny. Čistý požadovaný produkt byl prokázán LC/MS. Směs byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (88 mg, 0,172 mmol, výtěžek 94,9 %). ES+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

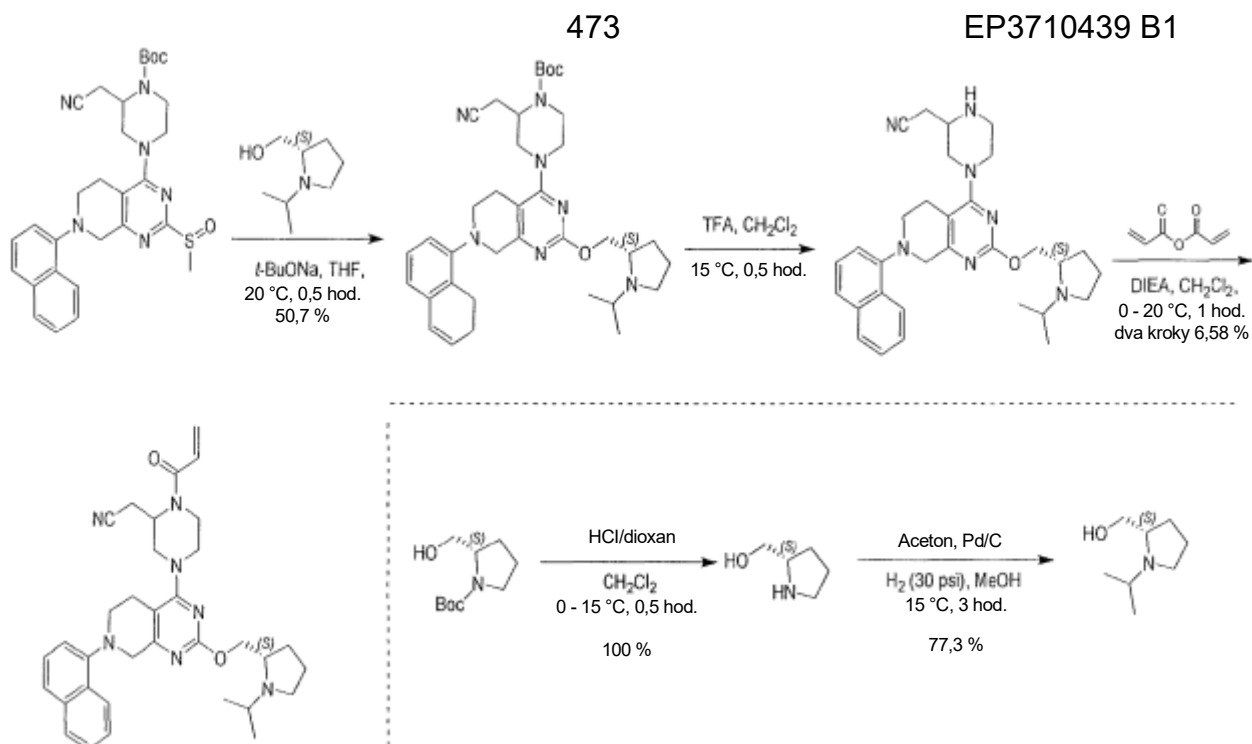
Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. K suspenzi 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (88 mg, 0,17 mmol) v dichlormethanu (1 720 μ l, 0,17 mmol) byl při pokojové teplotě přidán acyloylchlorid (14 μ l, 0,17 mmol) a následně Hunigova zásada (60 μ l, 0,34 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl znovu suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěn na přístroji Gilson (prep HPLC) za použití 5-->95 % ACN/0,1 % TFA ve vodě/0,1 % TFA jako vymývacího rozpouštědla. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zbaveny nasyceného hydrogenuhlíčitanu a organické látky byly extrahovány DCM. Tyto organické látky byly vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (14 mg, 0,025 mmol, výtěžek 14 %). ES+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 252

tert-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-([(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát





Krok A: (S)-pyrrolidin-2-ylmethanol: K roztoku (S)-*tert*-butyl 2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (2 g, 9,94 mmol) v CH₂Cl₂ (40 ml) byla při 0 °C v atmosféře dusíku přidána HCl (4 M v dioxanu, 49,69 ml). Po 30 minutách míchání při 15 °C byla směs zkoncentrována ve vakuu. (S)-pyrrolidin-2-ylmethanol (1,37 g, 9,96 mmol, výtěžek 100 %, HCl) byl získán jako žlutá tuhá látka.

Krok B: [(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl] methanol: Směs [(2S)-pyrrolidin-2-yl]methanolu (750 mg, 7,41 mmol, 724 ml) a acetonu (4,31 g, 74,2 mmol, 5,46 ml) v MeOH (20 ml) byla hydrogenována pod H₂ (30 psi) s Pd/C (100 mg, 7,41 mmol, čistota 10 %) při 15 °C po dobu 3 hodin. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. [(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanol (0,821 g, 5,73 mmol, výtěžek 77,3 %) byl získán jako žlutý olej. ¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 3,54 (dd, *J* = 4,0, 10,8 Hz, 1H), 3,40–3,35 (m, 1H), 2,99–2,86 (m, 3H), 2,60–2,50 (m, 1H), 1,94–1,82 (m, 1H), 1,82–1,66 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Krok C: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl] piperazin-1-karboxylát: ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl- 7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 549 μmol) a [(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanolu (157 mg, 1,10 mmol) v THF (5 ml) byl přidán *t*-BuONa (158 mg, 1,65 mmol). Po míchání při 20 °C po dobu 0,5 hodiny byla

reakční směs neutralizována HCl (1 M) na hodnotu pH = 7 při udržování teploty roztoku na 0 °C a poté byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (200 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. *Terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (174 mg, 278 μmol, výtěžek 50,7 %k, čistota 100 %) byl získán jako žlutý olej. ESI MS m/z 626,2 [M+H]⁺.

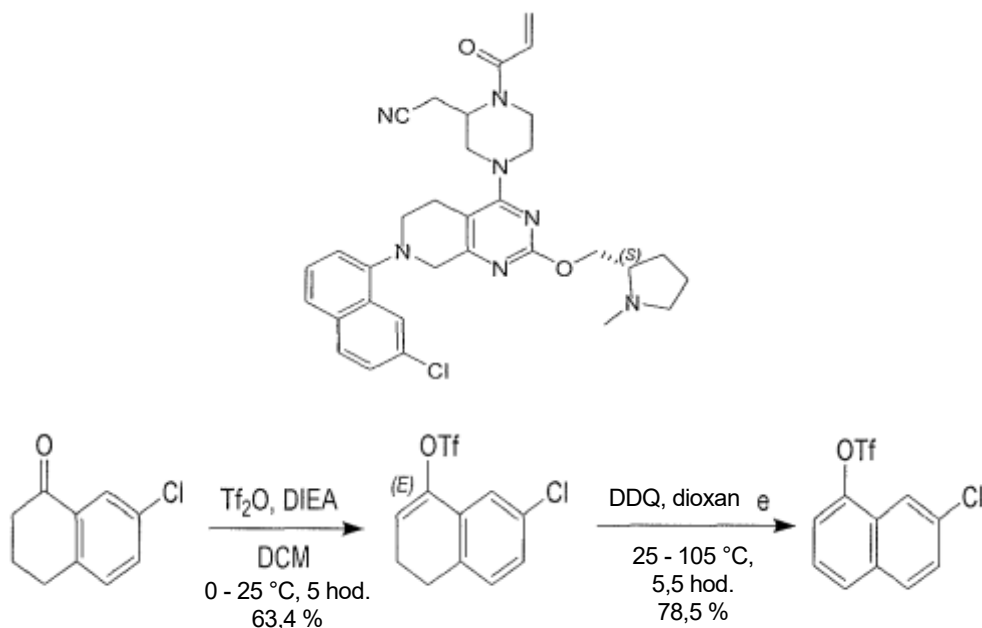
Krok D: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril: k roztoku *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (174 mg, 278 μmol) v CH₂Cl₂ (5 ml) byl přidán TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5,00 ml) při 0 °C v atmosféře dusíku. Po 0,5 hodině míchání při 15 °C byla směs zkoncentrována ve vakuu. 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (178 mg, surový stav, TFA) byl získán jako žlutý olej. ESI MS m/z 526,1 [M+H]⁺.

Krok E: 2-[4-[2-[[[(2S)-isopropylpyrrolidin- 2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-1-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril: ke směsi 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]- 7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (178 mg, surový stav, sůl TFA) a DIEA (360 mg, 2,78 mmol, 485 μl) in CH₂Cl₂ (5 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoyl prop-2-enoát (28,1 mg, 223 μmol). Směs se míchala při 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazená nasyceným roztokem NaHCO₃ (5 ml) při 0 °C a poté extrahována CH₂Cl₂ (2 × 25 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA) – ACN]; B %: 27 % – 54 %, 10 min). 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin- 2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (11,7 mg, 18,3 μmol, výtěžek

ve dvou stupních 6,58 %, čistota 97,9 %, FA) byl získán jako hnědá tuhá látka. ESI MS m/z 580,2 $[M+H]^+$.

Příklad 253

2-(1-akryloyl-4-(7-(7-chlor-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát: Ke směsi 7-chlortetralin-1-onu (2 g, 11,1 mmol, 1 eq) a DIEA (4,29 g, 33,2 mmol, 5,79 ml) v DCM (35 ml) byl přidán Tf_2O (4,69 g, 16,6 mmol, 2,74 ml) v jedné dávce při 0 °C pod N_2 . Směs se míchala při 25 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 200/1 až 50/1). (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát (2,25 g, 7,02 mmol, výtěžek 63,4 %, čistota 97,6 %) byl získán jako bezbarvý olej. 1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,88–2,80 (m, 2H), 2,53 (dt, J = 4,8, 8,0 Hz, 2H).

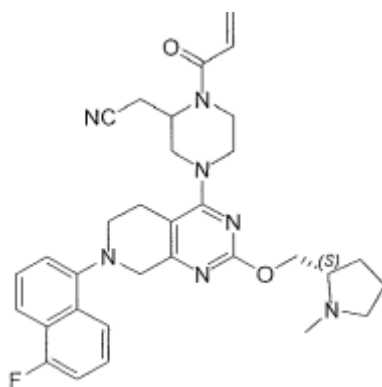
Krok B: (7-chlor-1-naftyl) trifluormethansulfonát: ke směsi (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,57 g, 5,02 mmol) v dioxanu (35 ml) byl přidán DDQ (2,28 g, 10,0 mmol) v jedné dávce pod N_2 . Tato směs se míchala 30 minut při 25 °C, poté se zahřála na 105 °C a míchala se 5 hodin. Reakční směs byla

zahuštěna za sníženého tlaku, aby se odstranil 1,4-dioxan. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 200/1 až 50/1). (7-chlor-1-naftyl)trifluormethansulfonát (1,24 g, 3,94 mmol, výtěžek 78,5 %, čistota 98,7 %) byl získán jako bezbarvý olej. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 2H), 7,57–7,47 (m, 3H).

Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, v krocích E–G s náhradou (7-chlor-1-naftyl)trifluormethansulfonát 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS *m/z* 586,1 [M+H]⁺.

Příklad 254

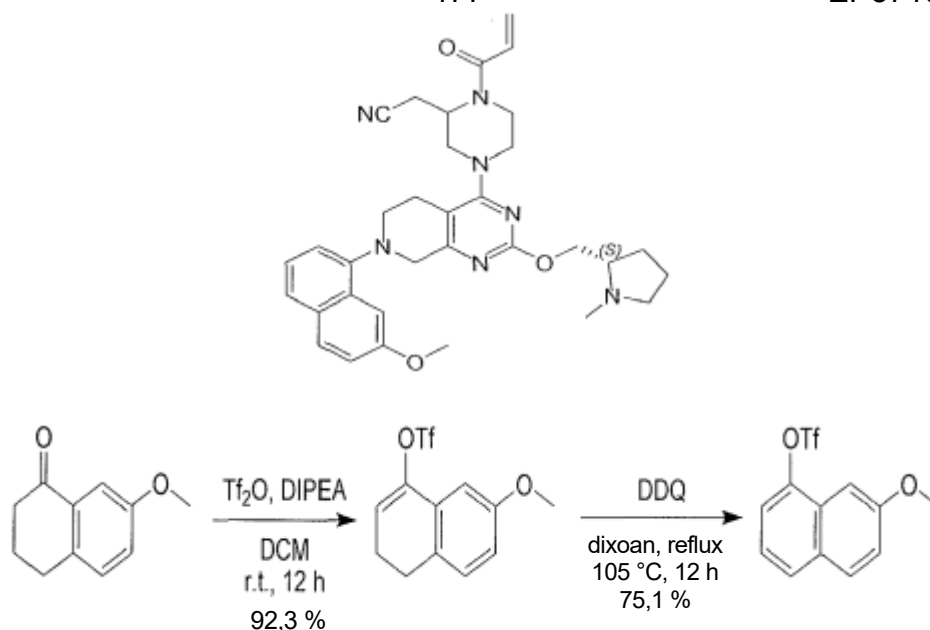
2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl] acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-brom-5-fluornaftalenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS *m/z* 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 255

2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido [3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: (7-methoxy-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát:

k roztoku 7-methoxytetralin-1-onu (1 g, 5,67 mmol) a DIEA (2,20 g, 17,0 mmol, 2,97 ml) v DCM (15 ml) byl po kapkách přidán Tf_2O (2,40 g, 8,51 mmol, 1,40 ml) a tato směs byla míchána při 20 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 100 : 1) za vzniku (7-methoxy-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormetansulfonátu (1,7 g, 5,24 mmol, výtěžek 92,3 %, čistota 95,0 %) jako žlutého oleje. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,04–2,96 (m, 2H), 2,68 (t, J = 8,4 Hz, 2H).

Krok 2: (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonát: Směs (7-methoxy-3,4-

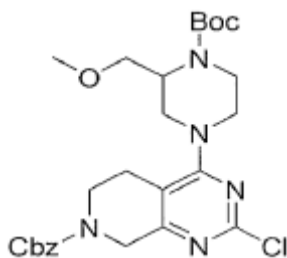
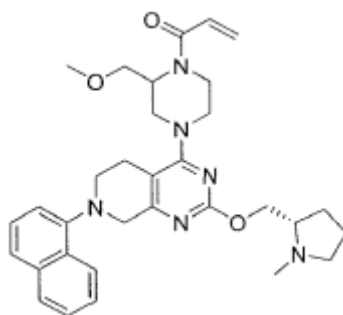
dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,7 g, 5,51 mmol) a DDQ (2,50 g, 11,0 mmol) v dioxanu (30 ml) byla míchána při 105 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 50 : 1) za vzniku (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (1,41 g, 4,14 mmol, výtěžek 75,1 %, čistota 90,0 %) jako bezbarvého oleje. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,84 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,24–7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu za 1-brom-2-

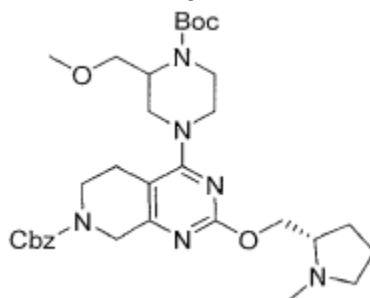
(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS m/z 582,4 [M+H]⁺.

Příklad 256

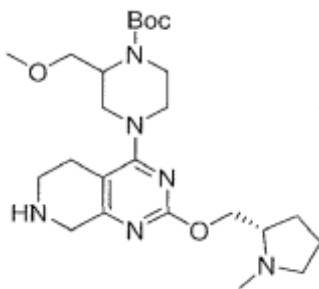
1-(2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on



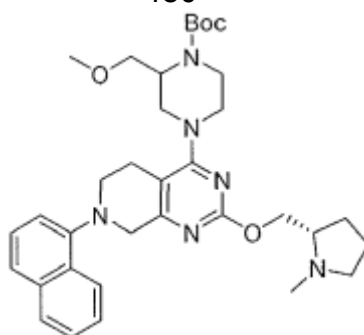
Krok A: benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: roztok terc-butyl-2-(methoxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,715 g, 3,10 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (3 ml) byl ochlazen za míchání v ledové lázni a tuhý benzyl-2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1,00 g, 2,96 mmol) byl přidán po malých dávkách, po něm následoval DIPEA (0,57 ml, 3,25 mmol, 1,1 eq). Výsledný roztok se zahříval na pokojovou teplotu po dobu 1 hodiny a poté se rozdělil mezi vodu (15 ml) a MTBE (50 ml). Organická vrstva byla promyta vodou (2 × 10 ml), solným roztokem (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu za vzniku žluté tuhé látky (1,54 g, 98 %). ES+APCI MS m/z 532,3 [M+H]⁺.



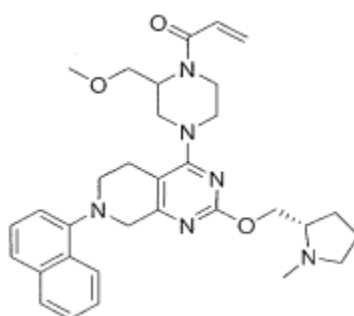
Krok B: benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Směs surového benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (500 mg, 0,940 mmol), (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (216 mg, 1,88 mmol), Cs₂CO₃ (612 mg, 1,88 mmol) a dioxanu (0,5 ml) byla proplachována dusíkem. Nádobka byla uzavřena a provádělo se míchání při 120 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml), organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Sloučenina byla přečištěna silikagelovou chromatografií, Redisep 40 g s vyluhováním 4 až 10 % MeOH/DCM +0,2 % NH₄OH za vzniku žluté tuhé látky (197 mg, 34 %). ES+APCI MS m/z 611,4 [M+H]⁺.



Krok C: terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (197 mg, 0,323 mmol), methanolu (10 ml) a palladia na uhlíku (10 mg, 5 %, typ *Degussa E101 NO/W*) byla odplyněna a míchána ve vodíkové atmosféře (balónek) po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml), promyta MeOH (3 × 3 ml), odpařena ve vakuu a vysušena odpařením toluenem ve vakuu a za vysokého vakua za vzniku bezbarvé tuhé látky (150 mg, 98 %). ES+APCI MS m/z 477,2 [M+H]⁺.



Krok D: terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs terc-butyl-2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,315 mmol), Cs₂CO₃ (308 mg, 0,944 mmol), dioxanu (1 ml), 1-jodnaftalenu (0,0689 ml, 0,472 mmol) a methansulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenylo)(2-amino-1,1'-bifenylo)palladia(II) (26,3 mg, 0,0315 mmol) (RuPhos-Pd-G3) byla přečištěna dusíkem, baňka byla uzavřena a provádělo se míchání při 70 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml), organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Sloučenina byla přečištěna silikagelovou chromatografií, Redisep 40 g, za použití 4 až 10 % MeOH + 0,5 % NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku bezbarvé tuhé látky, 131 mg. ES+APCI MS m/z 603,3 [M+H]⁺.

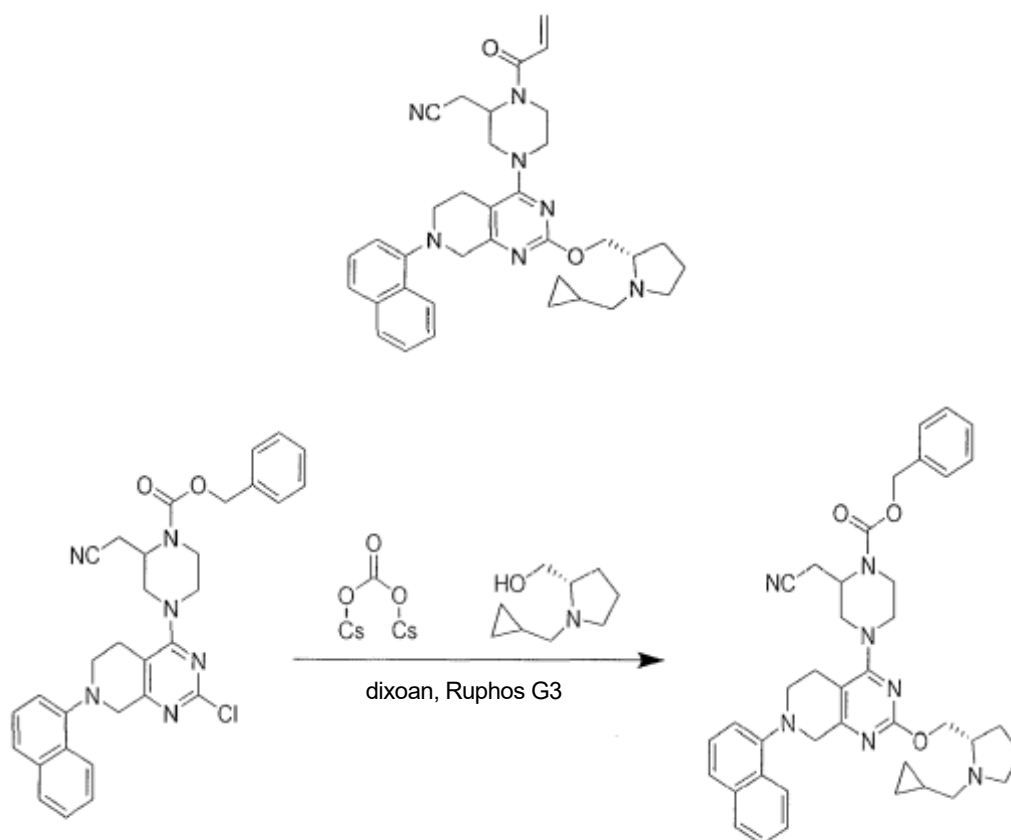


Krok E: 1-(2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (130 mg, 0,2157 mmol) byl rozpuštěn v 1M kyselině trifluoroctové v DCM a výsledný roztok byl ponechán v klidu při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla

rozdělena mezi 2M Na₂CO₃ (5 ml) a DCM (15 ml) a organická vrstva byla odpařena ve vakuu. Tuhý zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml), ochlazen v ledové lázni EtOH-CO₂ za míchání na -30 °C a byl přidán triethylamin (0,09 ml, 0,64 mmol) a následně akryloylchlorid (0,035 ml, 0,43 mmol). Po 1 min při -30 °C byla reakční směs ochlazená NH₄OH (0,05 ml) a odpařena ve vakuu a vysušena ve vysokém vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přefiltrován přes bavlněnou zátku a přečištěn silikagelovou chromatografií, Redisep 40 g, s vyluhováním 5 až 10 % MeOH/DCM + 0,25 % NH₄OH za vzniku bezbarvé tuhé látky (19,6 mg, 16 %). ES+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

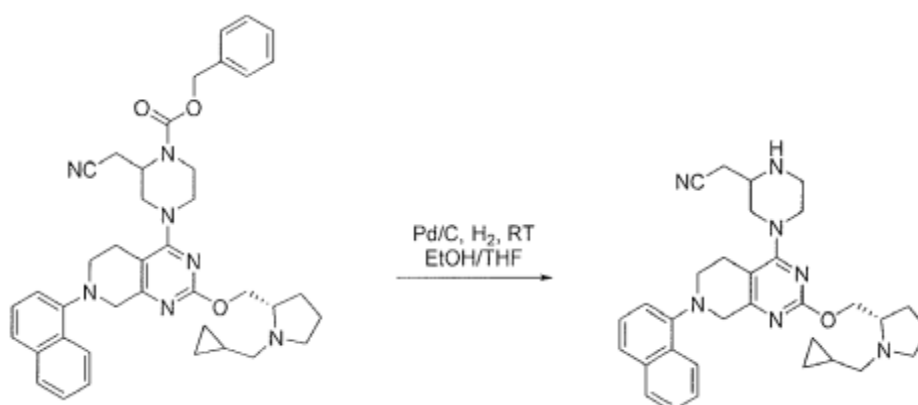
Příklad 257

2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



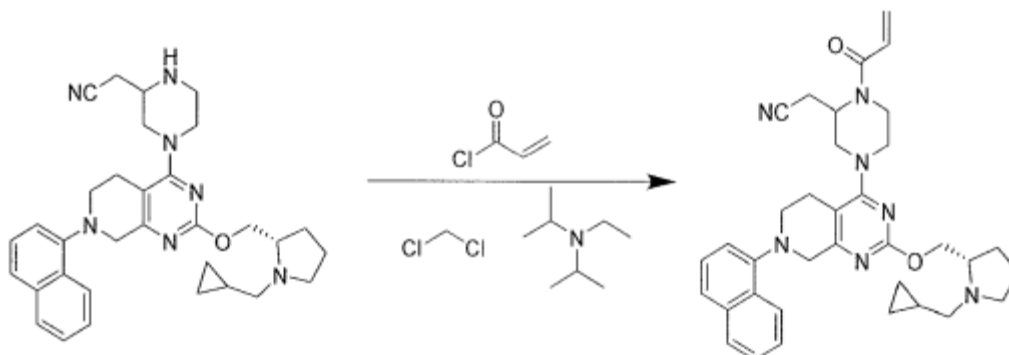
Krok A: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Roztok benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 0,362 mmol) v dioxanu (3 616 μ l, 0,362 mmol) byl postřikován v nádobce s kuželovitým dnem argonem po dobu 5 minut. (S)-(1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methanol (168 mg, 1,08 mmol), Cs₂CO₃ (353 mg, 1,08 mmol), Rhuphos Pd G3 (30,2 mg, 0,0362 mmol) byly postupně přidány pod argonem a postřikování pokračovalo po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Byl přidán EtOAc a promyt solným roztokem (2x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn metodou bleskové chromatografie s vyluhováním 0–20 % DCM/MeOH + 2 % NH₄OH. Všechny frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 0,134 mmol, výtěžek 37,0 %). ES+APCI MS m/z 672,4 [M+H]⁺.



Krok B: 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:
 Roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 0,13 mmol) v EtOH (1 340 μ l, 0,13 mmol) a THF (1 340 μ l, 0,13 mmol) byl po dobu 5 min pročišťován N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (36 mg, 0,033 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a roztok byl ihned uzavřen a pročišťován N₂ po dobu dalších 5 min. Poté byl roztok míchán pod H₂ zavedeným prostřednictvím vakua a následným tlakem z balónku. Směs byla poté míchána při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Požadovaný produkt byl prokázán prostřednictvím LC/MS. Směs byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté

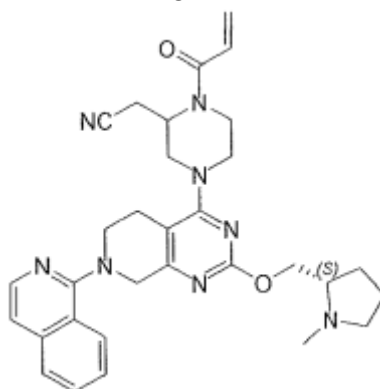
zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d] pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (71 mg, 0,13 mmol, výtěžek 99 %). ES+APCI MS m/z 538,3 [M+H]⁺.



Krok C: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k suspenzi 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (71 mg, 0,132 mmol) v dichlormethanu (1 320 μ l, 0,132 mmol) byl při teplotě prostředí přidán akryloylchlorid (10,7 μ l, 0,132 mmol) a následně Hunigova zásada (46,1 μ l, 0,264 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Dokončení reakce bylo prokázáno LC/MS. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl znovu suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěn na přístroji Gilson (prep HPLC) s vyluhováním 5-->95 % ACN/0,1 % TFA ve vodě/0,1 % TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zbaveny nasyceného hydrogenuhličitanu a organické látky byly extrahovány DCM. Organické látky byly vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (15,7 mg, 0,0265 mmol, výtěžek 20,1 %). ES+APCI MS m/z 592,4 [M+H]⁺.

Příklad 258

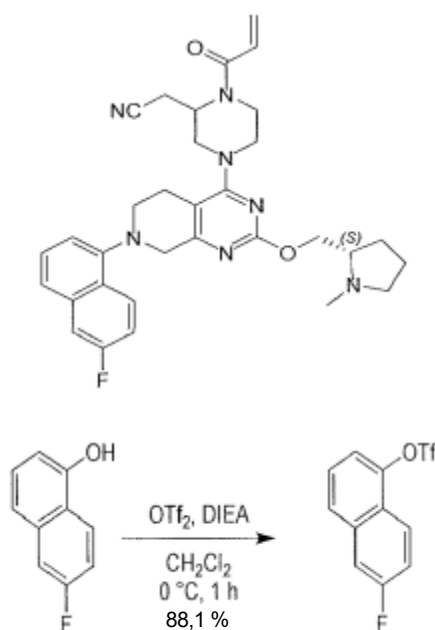
2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-bromisochinolinu ze 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS m/z 553,3 [M+H]⁺.

Příklad 259

2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitril



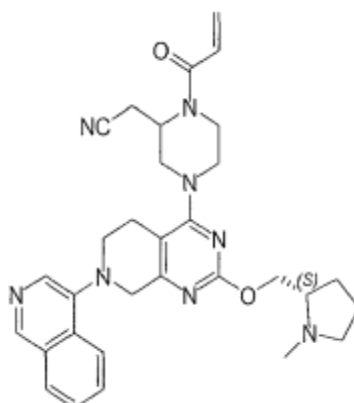
Krok A: (6-fluor-1-naftyl) trifluormethansulfonát: K roztoku 6-fluornaftalen-1-olu (0,10 g, 617 μ mol) a DIEA (159 mg, 1,23 mmol, 215 μ l) v dichlormethanu (3 ml) byl při 0 °C přidán trifluormethylsulfonyltrifluormethansulfonát (191 mg, 678 μ mol, 112 μ l). Po 1 hodině míchání při 0 °C byla směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována dichlormethanem (3 \times 5 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times

5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1) za vzniku (6-fluor-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (0,17 g, 543 μmol, výtěžek 88,1 %) jako bezbarvého oleje. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,10 (dd, *J* = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,48–7,40 (m, 2H).

Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1(6-fluor-1-naftyl)trifluormethansulfonátu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS *m/z* 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 260

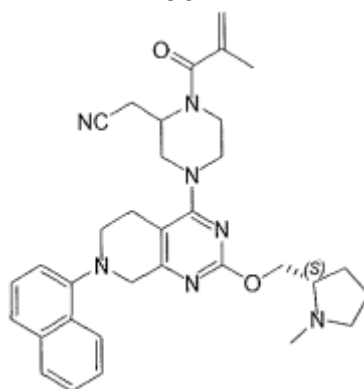
2-[4-[7-(4-isochinoly)l)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 4-bromisochinolinu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS *m/z* 553,1 [M+H]⁺.

Příklad 261

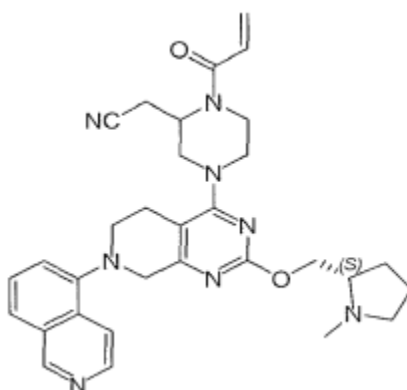
2-[1-(2-methylprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-bromnaftalenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou 2-methylprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS m/z 566,4 [M+H]⁺.

Příklad 262

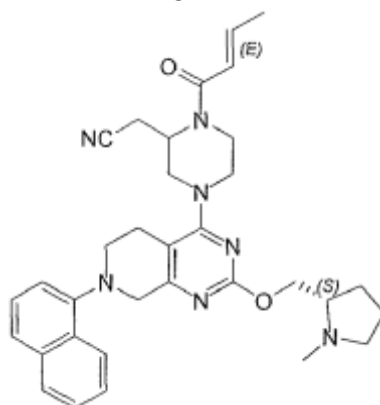
2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 5-bromisochinolinu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS m/z 553,4 [M+H]⁺.

Příklad 263

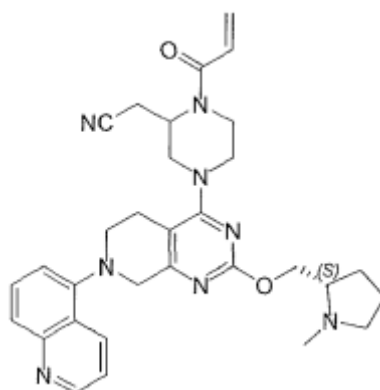
2-[1-[(*E*)-but-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 1-bromnaftalenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a s náhradou (*E*)-but-2-enoylchloridu za akryloylchlorid v kroku. ESI MS m/z 566,4 $[M+H]^+$.

Příklad 264

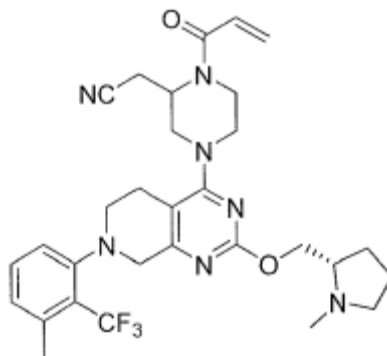
2-[4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 5-bromchinolinu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g. ESI MS m/z 553,4 $[M+H]^+$.

Příklad 265

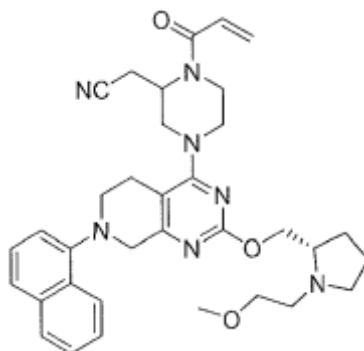
2-(1-akryloyl-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((*S*))-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 1-brom-3-methyl-2-(trifluormethyl)benzenu namísto 1-bromnaftalenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

Příklad 266

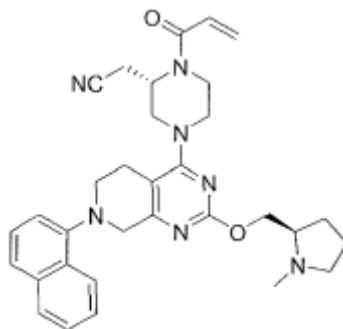
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle příkladu 147, kroků F–J s použitím (S)-(1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methanolu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 596,3 [M+H]⁺.

Příklad 267

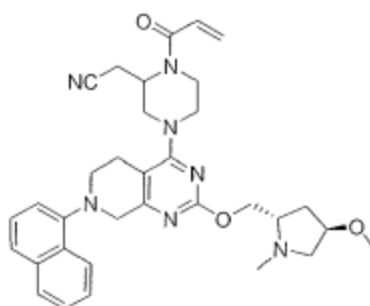
2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle příkladu 234 s použitím (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 552,3 [M+H]⁺.

Příklad 268

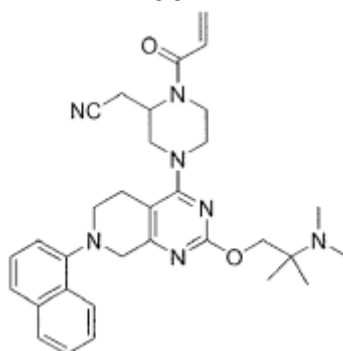
2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 220** (kroky C–G) s použitím terc-butyl (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxypyrrolidin-1-karboxylátu namísto (2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-fluor-2-hydroxymethylpyrrolidinu v kroku C. ES+APCI MS m/z 582,3 [M+H]⁺.

Příklad 269

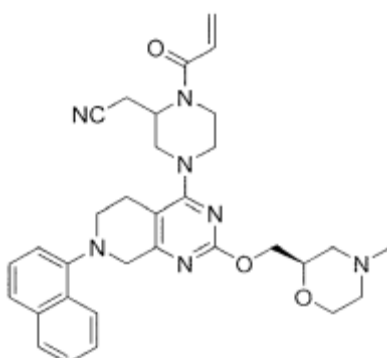
2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)-2-methylpropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 147** s náhradou 2-dimethylamino-2-methyl-1-propanolu za (S)-(1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methanol v kroku F. ES+APCI MS m/z 554,4 [M+H]⁺.

Příklad 270

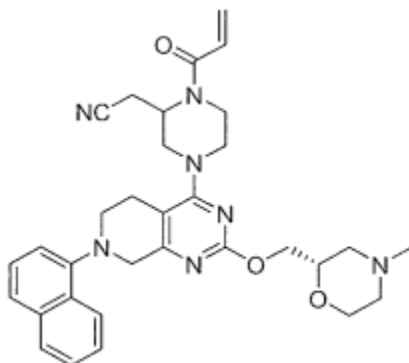
2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 147**, kroků F–J s použitím (R)-N-Boc-2-hydroxymethylmorfolinu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 271

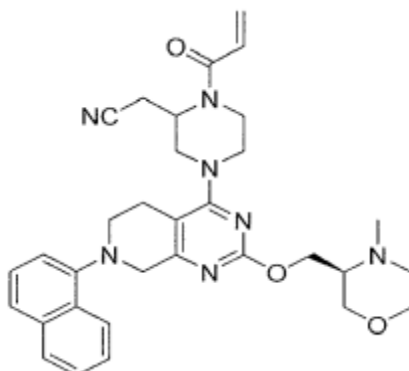
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 147**, kroků F–J s použitím (S)-N-Boc-2-hydroxymethylmorfolinu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 272

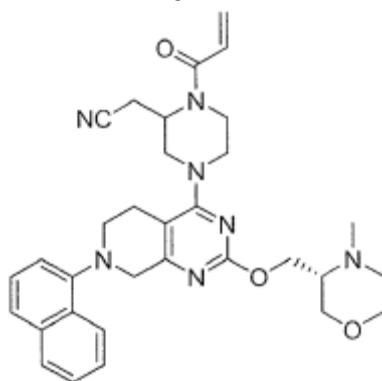
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 147**, kroků F–J s použitím terc-butyl (R)-3-(hydroxymethyl)morfolin-4-karboxylátu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 273

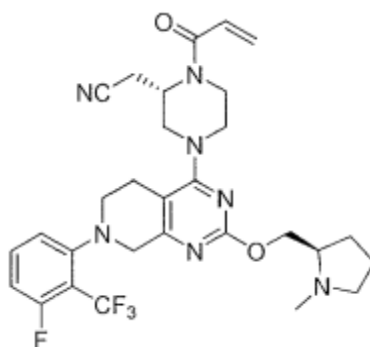
2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 147**, kroků F–J s použitím *tert*-butyl (S)-3-(hydroxymethyl)morfolin-4-karboxylátu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F. ES+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 274

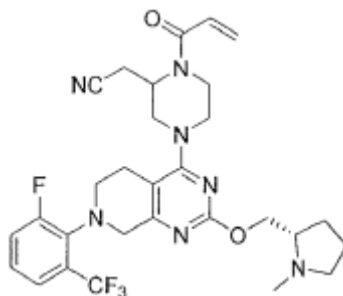
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 234**, kroků G–J s použitím (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu namísto (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu v kroku F a 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzenu namísto 1-bromnaftalenu v kroku H. ES+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

Příklad 275

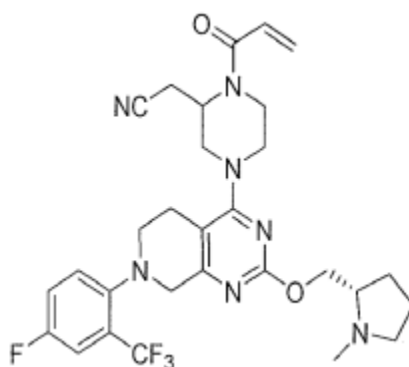
2-(1-akryloyl-4-(7-(2-fluor-6-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 2-brom-1-fluor-3-(trifluormethyl)benzenu namísto 1-bromnaftalenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

Příklad 276

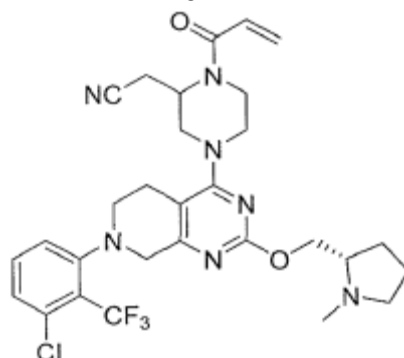
2-(1-akryloyl-4-(7-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 1-brom-4-fluor-2-(trifluormethyl)benzenu namísto 1-bromnaftalenu v kroku E. ES+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

Příklad 277

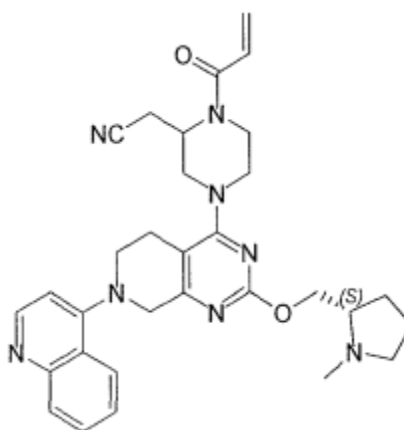
2-(1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla syntetizována podle **příkladu 210**, kroků E–G s použitím 1-brom-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzenu namísto 1-bromnaftalenu v kroku E a THF místo EtOH/THF v kroku F. ES+APCI MS m/z 604,3 $[M+H]^+$.

Příklad 278

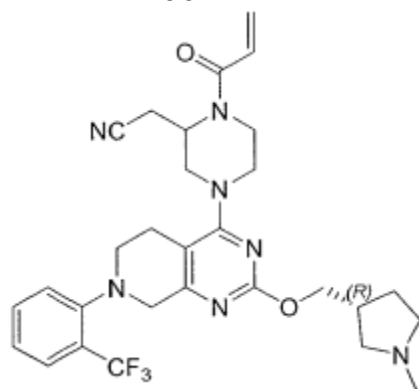
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(chinolin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210**, krocích E–G s náhradou 4-bromchinolinu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g.

Příklad 279

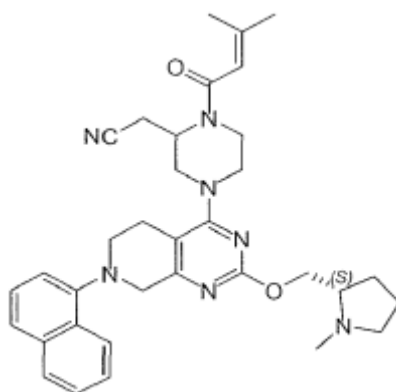
2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)ethoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210** s náhradou (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methanolu za (2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanol v kroku C a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g.

Příklad 282

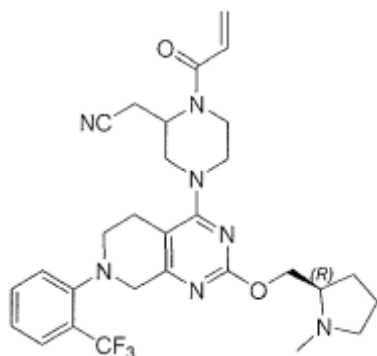
2-(1-(3-methylbut-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210** s náhradou 1-bromnaftalenu za 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen v kroku E a s náhradou 3-methylbut-2-enoylchloridu za akryloylchlorid v kroku g.

Příklad 283

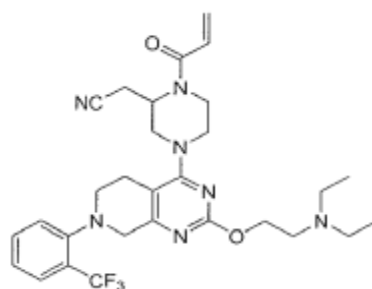
2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210** s náhradou (2R)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanolu za (2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanol v kroku C a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g.

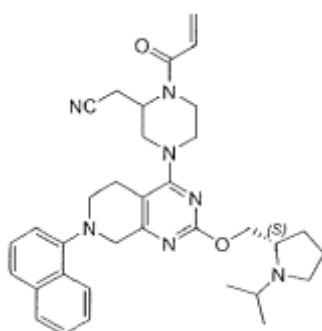
Příklad 284

2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(diethylamino)ethoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

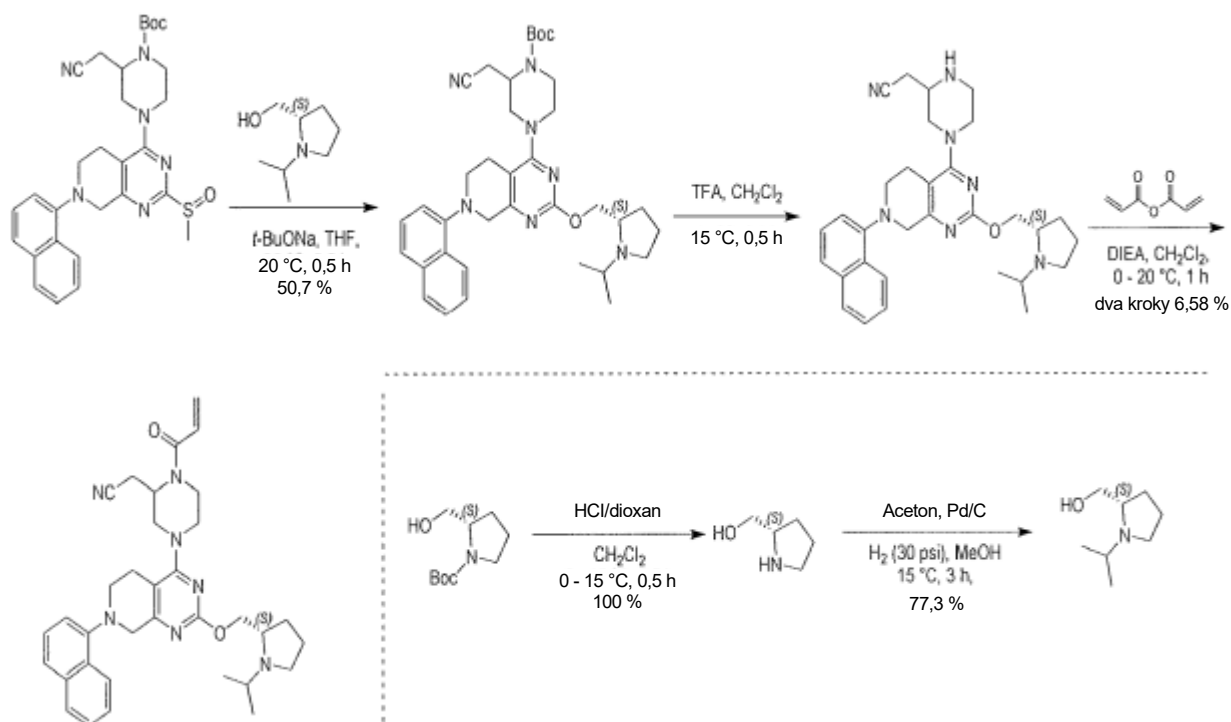


Základní sloučenina byla připravena stejně jako v **příkladu 210** s náhradou N, N-diethyl-ethanolaminu za (2S)-1-ethyl-2-pyrrolidinyl]methanol v kroku C a také s náhradou prop-2-enoylprop-2-enoátu za akryloylchlorid v kroku g.

Příklad 285



tert-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)- 6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát



Krok 1: (*S*)-pyrrolidin-2-ylmethanol. K roztoku (*S*)-*tert*-butyl 2-(hydroxymethyl) pyrrolidin-1-karboxylátu (2 g, 9,94 mmol, 1 eq) v CH₂Cl₂ (40 ml) byla při 0 °C v atmosféře dusíku přidána HCl (4 M v dioxanu, 49,69 ml, 20 eq). Po 30 minutách míchání při 15 °C byla směs zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina (*S*)-pyrrolidin-2-ylmethanol (1,37 g, 9,96 mmol, výtěžek 100 %, HCl) byla získána jako žlutá tuhá látka.

Krok 2: [(*2S*)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanol. Směs [(*2S*)-pyrrolidin-2-yl]methanolu (750 mg, 7,41 mmol, 724 μ l, 1 eq) a acetonu (4,31 g, 74,2 mmol, 5,46 ml, 10 eq) v MeOH (20 ml) byla hydrogenována pod H₂ (30 psi) s Pd/C (100 mg, 7,41 mmol, čistota 10 %, 1 eq) jako katalyzátorem při 15 °C po dobu 3 hodin. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina [(*2S*)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanol (0,821 g, 5,73 mmol, výtěžek 77,3 %) byla získána jako žlutý olej.

¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ = 3,54 (dd, *J* = 4,0, 10,8 Hz, 1H), 3,40–3,35 (m, 1H), 2,99–2,86 (m, 3H), 2,60–2,50 (m, 1H), 1,94–1,82 (m, 1H), 1,82–1,66 (m, 3H), 1,15 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,08 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 549 μ mol, 1 eq) a [[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanolu (157 mg, 1,10 mmol, 2 eq) v THF (5 ml) byl přidán t-BuONa (158 mg, 1,65 mmol, 3 eq). Po 0,5 hodině míchání při 20 °C byla reakční směs neutralizována HCl (1 mol/l) na hodnotu pH = 7 při 0 °C a poté byla směs zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (200 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (174 mg, 278 μ mol, výtěžek 50,7 %, čistota 100 %) byla získána jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 626.

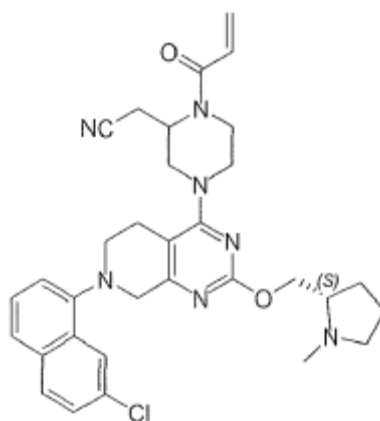
Krok B: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropyl pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (174 mg, 278 μ mol, 1 eq) v CH₂Cl₂ (5 ml) byl přidán TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5,00 ml, 243 eq) při 0 °C v atmosféře dusíku. Po míchání při 15 °C po dobu 0,5 hodiny byla směs zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (178 mg, surový stav, TFA) byla získána jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 526.

Krok C: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (178 mg, surový stav, TFA) a DIEA (360 mg, 2,78 mmol, 485 ml) v CH₂Cl₂ (5 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (28,1 mg, 223 μ mol). Směs se míchala při 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena nasyceným roztokem NaHCO₃ (5 ml) při 0 °C a poté

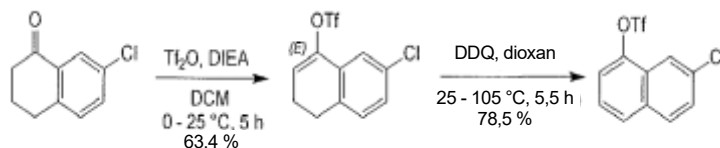
extrahována CH_2Cl_2 (2 × 25 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA) – ACN]; B %: 27 % – 54 %, 10 min). Základní sloučenina 2-[4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (11,7 mg, 18,3 μmol , výtěžek ve dvou stupních 6,58 %, čistota 97,9 %, FA) byla získána jako hnědá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 580.

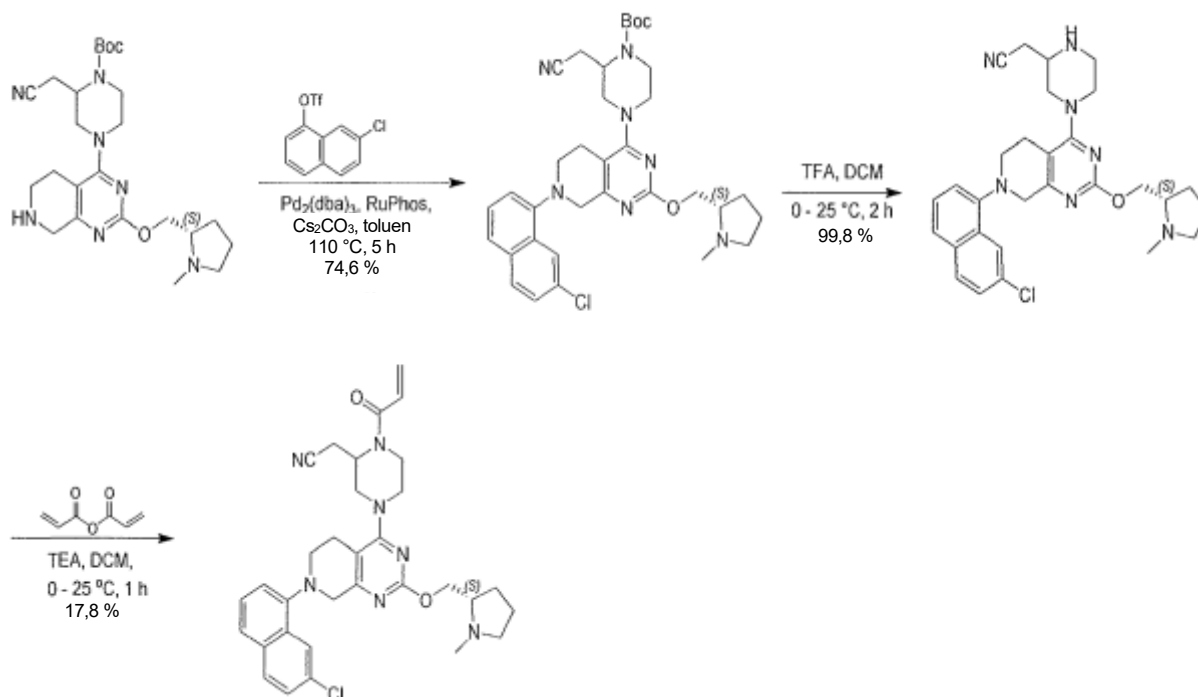
^1H NMR (400 MHz, kyselina octová-*d*4) δ = 8,28–8,19 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,91–7,83 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,94–6,71 (m, 1H), 6,38 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,87 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,92–4,54 (m, 4H), 4,42 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,13 (br s, 2H), 3,95 (br s, 1H), 3,85–3,21 (m, 7H), 3,20–2,84 (m, 3H), 2,42–2,25 (m, 1H), 2,24–2,07 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Příklad 286



2-(1-akryloyl-4-(7-(7-chlor-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril





Krok 1: (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát. Ke směsi 7-chlortetralin-1-onu (2 g, 11,1 mmol, 1 eq) a DIEA (4,29 g, 33,2 mmol, 5,79 ml, 3 eq) v DCM (35 ml) byl přidán Tf_2O (4,69 g, 16,6 mmol, 2,74 ml, 1,5 eq) v jedné dávce při 0°C pod N_2 . Směs se míchala při 25°C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 200/1 až 50/1). Sloučenina (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormetansulfonát (2,25 g, 7,02 mmol, výtěžek 63,4 %, čistota 97,6 %) byla získána jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,32 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 2,88–2,80 (m, 2H), 2,53 (dt, J = 4,8, 8,0 Hz, 2H).

Krok 2: (7-chlor-1-naftyl) trifluormethansulfonát. Ke směsi (7-chlor-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,57 g, 5,02 mmol, 1 eq) v dioxanu (35 ml) byl přidán DDQ (2,28 g, 10,0 mmol, 2 eq) v jedné dávce pod N_2 . Tato směs se míchala 30 minut při 25°C , poté se zahřála na 105°C a míchala se 5 hodin. Reakční směs byla zahuštěna za sníženého tlaku, aby se odstranil 1,4-dioxan. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 200/1 až 50/1).

Sloučenina (7-chlor-1-naftyl)trifluormethansulfonát (1,24 g, 3,94 mmol, výtěžek 78,5 %, čistota 98,7 %) byla získána jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,87–7,83 (m, 2H), 7,57–7,47 (m, 3H).

Krok A: *tert*-butyl 4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 424 μmol , 1 eq) a (7-chlor-1-naftyl)trifluormethansulfonátu (264 mg, 848 μmol , 2 eq) v toluenu (20 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,8 mg, 42,4 μmol , 0,1 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μmol , 0,2 eq) a Cs_2CO_3 (414 mg, 1,27 mmol, 3 eq) pod N_2 . Směs se zahřála na 110 °C a míchala se po dobu 5 hodin. Směs byla zředěna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 15,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1 \times 20,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly shromážděny a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO_3 a extrahovány ethylacetátem (1 \times 30 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina *tert*-butyl 4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 316 μmol , výtěžek 74,6 %, čistota 100 %) byla získána jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, $M+1$: 632.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,20 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48–7,38 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,43 (br dd, J = 4,8, 10,3 Hz, 1H), 4,29–4,16 (m, 3H), 4,09–3,89 (m, 2H), 3,42 (br s, 1H), 3,35–3,20 (m, 3H), 3,17–2,65 (m, 7H), 2,52 (s, 3H), 2,33 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,88–1,71 (m, 4H).

Krok B: 2-[4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl 4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg,

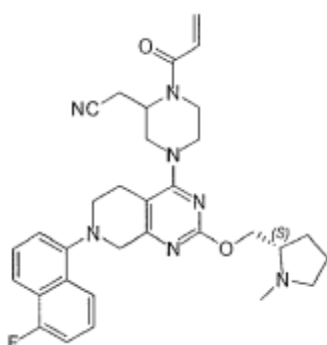
316 μmol , 1 eq) v DCM (2,5 ml) byl přidán TFA (541 mg, 4,75 mmol, 351 μl , 15 eq) v jedné dávce při 0 °C pod N_2 . Poté byla směs míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Sloučenina 2-[4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (204 mg, 316 μmol , výtěžek 99,8 %, TFA) byla získána jako hnědá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 532.

Krok C: 2-[4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril.

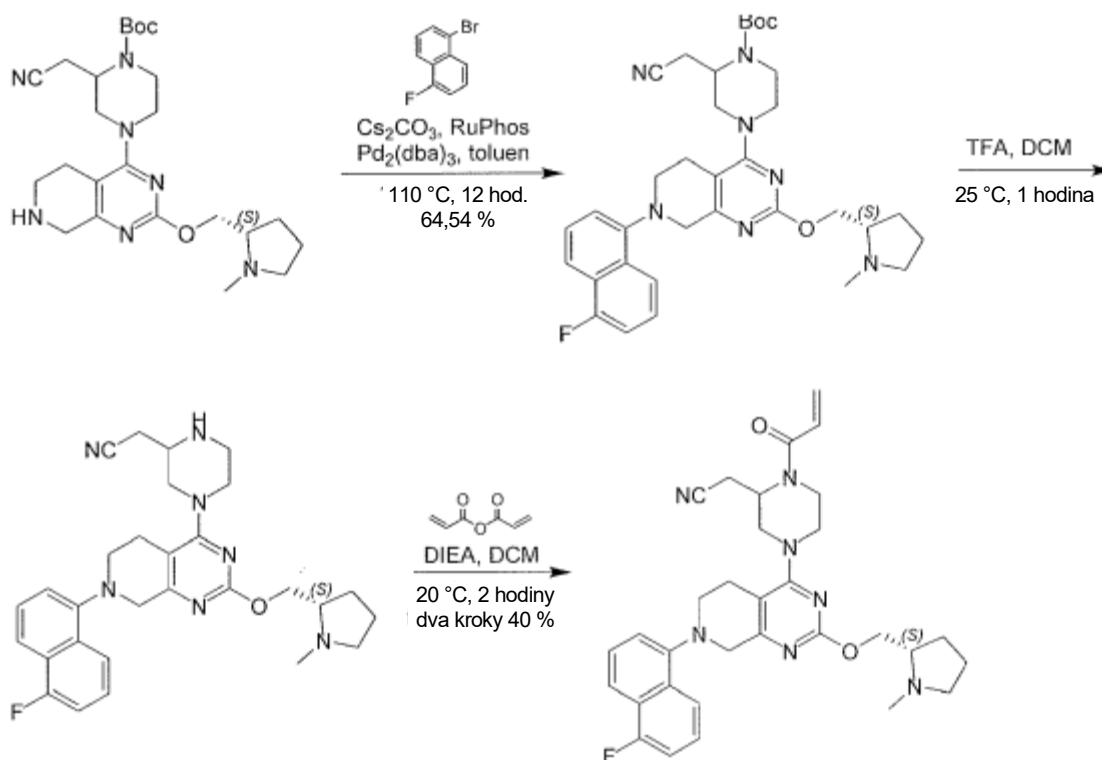
Ke směsi 2-[4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (204 mg, 316 μmol , 1 eq, TFA) a TEA (160 mg, 1,58 mmol, 220 μl , 5 eq) v DCM (1,5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (39,8 mg, 316 μmol , 1 eq) v jedné dávce při 0 °C. Po 1 hodině míchání při 25 °C byla reakční směs ochlazena nasyceným roztokem NaHCO_3 (1 ml) při 0 °C, poté zředěna vodou (2 ml) a extrahována DCM (5 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (5 ml \times 1), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150 \times 30 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225 % FA) – ACN]; B %: 30–54 %, 10 min). Základní sloučenina 2-[4-[7-(7-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (36,0 mg, 56,1 μmol , výtěžek 17,8 %, čistota 98,7 %, FA) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 586.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,42 (br s, 1H), 8,19 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47–7,41 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,61 (br s, 1H), 6,40 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,91–4,75 (m, 2H), 4,48 (td, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 4,23 (br s, 3H), 4,07 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,82–3,58 (m, 2H), 3,56–3,08 (m, 6H), 3,08–2,92 (m, 2H), 2,89 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,85–2,70 (m, 2H), 2,28 (qd, J = 8,4, 12,5 Hz, 1H), 2,22–2,11 (m, 1H), 2,11–1,94 (m, 2H).

Příklad 287



2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl] acetonitril



Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 424 μmol , 1,30 eq) a 1-brom-5-fluor-naftalenu (73,4 mg, 326 μmol , 1,0 eq) v toluenu (5,0 ml) byl přidán Cs_2CO_3 (319 mg, 979 μmol , 3,0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29,9 mg, 32,6 μmol , 0,10 eq) a RuPhos (22,8 mg, 48,9 μmol , 0,15 eq). Směs byla míchána při 110 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za

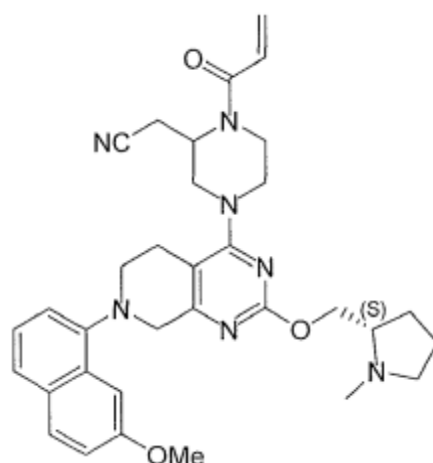
účelem odstranění toluenu. Zbytek byl zředěn H₂O (10,0 ml) a extrahován ethylacetátem (10,0 ml * 3). Spojené organické vrstvy byly promyty H₂O (10,0 ml) a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,100 % kyselina mravenčí)/acetonitril]. Sloučenina *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (140 mg, 211 μmol, výtěžek 64,5 %) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 616.

Krok B: 2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,9-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 211 μmol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,00 ml, 128 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Sloučenina 2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, surový stav) byla získána jako žlutý olej. Surový produkt byl použit přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 517.

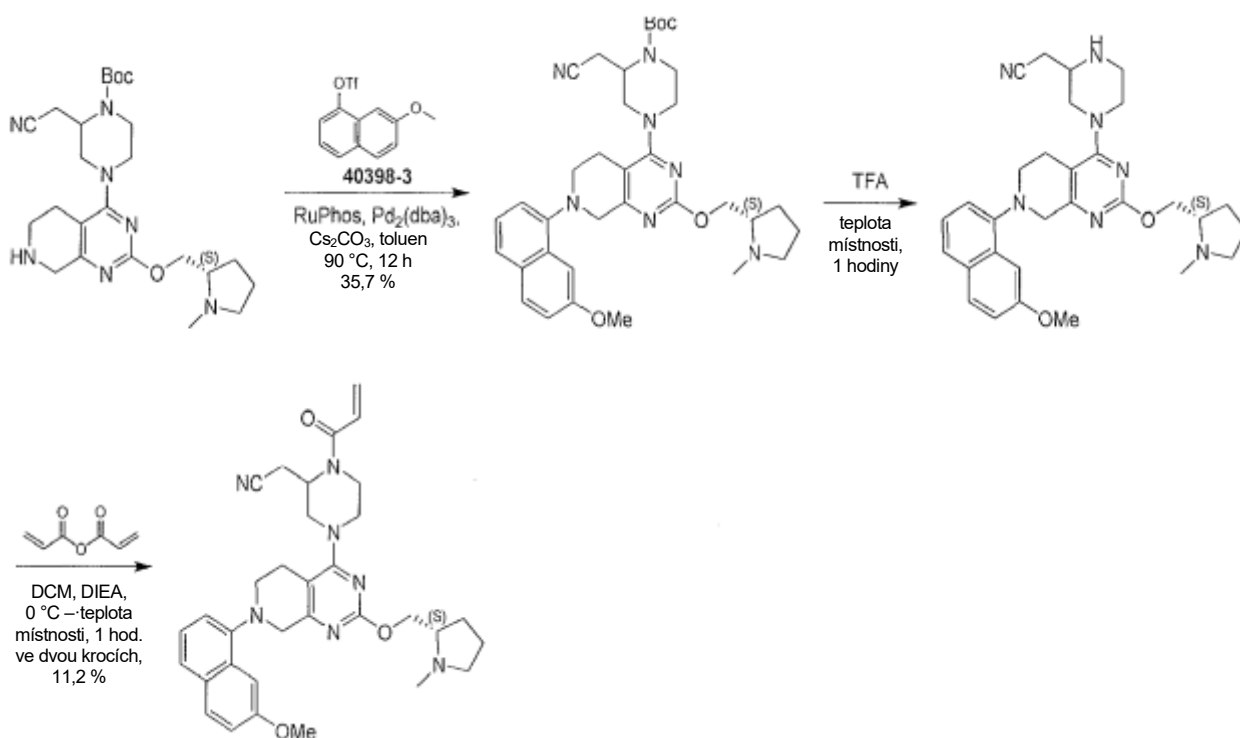
Krok C: 2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrile. K roztoku 2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, TFA) v DCM (3,0 ml) byl při 0 °C přidán Et₃N (200 mg, 1,98 mmol, 275 μl) a prop-2-enoylprop-2-enoát (40,0 mg, 317 μmol). Směs se míchala při 20 °C po dobu 2 hodin. Produkt reakce byl promyt vodou (10,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (20,0 ml*3). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo potom odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ; mobilní fáze: [voda(0,225 %FA)-ACN]; B %: 26 % – 53 %, 10 min) a lyofilizace. Základní sloučenina 2-[4-[7-(5-fluor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (48,4 mg, 82,6 μmol, výtěžek ve dvou stupních 40,0 %, FA) byla získána jako bělavá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

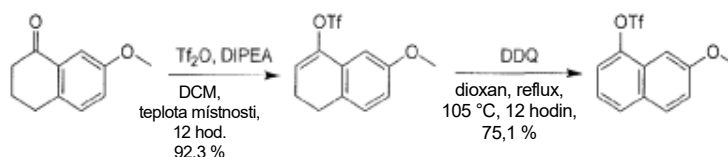
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,13–7,07 (m, 2H), 6,54–6,52 (m, 1H), 6,33 (m, 1H), 5,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,10–4,98 (br, 4H), 4,74–4,69 (m, 1H), 4,41–4,36 (m, 1H), 4,16 (m, 3H), 3,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,61–3,60 (m, 1H), 3,14–3,29 (m, 4H), 3,11 (br, 2H), 2,92–2,85 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,21–2,16 (m, 1H), 2,09–2,04 (m, 1H), 1,98–1,91 (m, 2H).

Příklad 288



2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok 1: (7-methoxy-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonát.

K roztoku 7-methoxytetralin-1-onu (1 g, 5,67 mmol, 1 eq), DIEA (2,20 g, 17,0 mmol, 2,97 ml, 3 eq) v DCM (15 ml) byl po kapkách přidán Tf₂O (2,40 g, 8,51 mmol, 1,40 ml, 1,5 eq) a tato směs byla míchána při 20 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 100 : 1) za vzniku (7-methoxy-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,7 g, 5,24 mmol, výtěžek 92,3 %, čistota 95,0 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,04–2,96 (m, 2H), 2,68 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H).

Krok 2: (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonát. Směs (7-methoxy-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluormethansulfonátu (1,7 g, 5,51 mmol, 1 eq) a DDQ (2,50 g, 11,0 mmol, 2 eq) v dioxanu (30 ml) byla míchána při 105 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 50 : 1) za vzniku (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (1,41 g, 4,14 mmol, výtěžek 75,1 %, čistota 90,0 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,84 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,24–7,21 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 200 mg, 424 μmol, 1 eq), (7-methoxy-1-naftyl) trifluormethansulfonátu (260 mg, 848 μmol, 2 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μmol,

0,2 eq), Cs₂CO₃ (414 mg, 1,27 mmol, 3 eq) v toluenu (6 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (38,8 mg, 42,4 μmol, 0,1 eq) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána pod N₂ při 90 °C po dobu 12 hodin. Do směsi byla přidána voda (5 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (5 ml) a extrahována EtOAc (3 × 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu flash s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 34 %) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 151 μmol, výtěžek 35,7 %, čistota 95,0 %) jako hnědé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 628.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,69 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,52–4,30 (m, 3H), 4,20 (ddd, *J* = 3,2, 6,8, 10,4 Hz, 1H), 4,02 (br d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,87 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,76–3,68 (m, 1H), 3,55–3,43 (m, 1H), 3,25 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 2H), 3,12 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,05–2,94 (m, 1H), 2,92–2,77 (m, 3H), 2,76–2,65 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,92–1,74 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

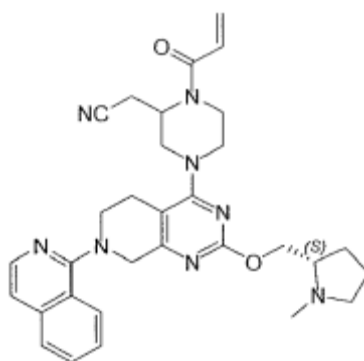
Krok B: 2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 159 μmol, 1 eq) a TFA (363 mg, 3,19 mmol, 236 μl, 20 eq) byla míchána při 18 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, surový stav, 2 TFA) jako hnědého oleje.

Krok C: 2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 159 μmol, 1 eq, 2 TFA), DIEA (205 mg, 1,59 mmol, 276 μl, 10 eq) v DCM (2,5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (24,0 mg, 190 μmol, 1,2 eq) při 0 °C

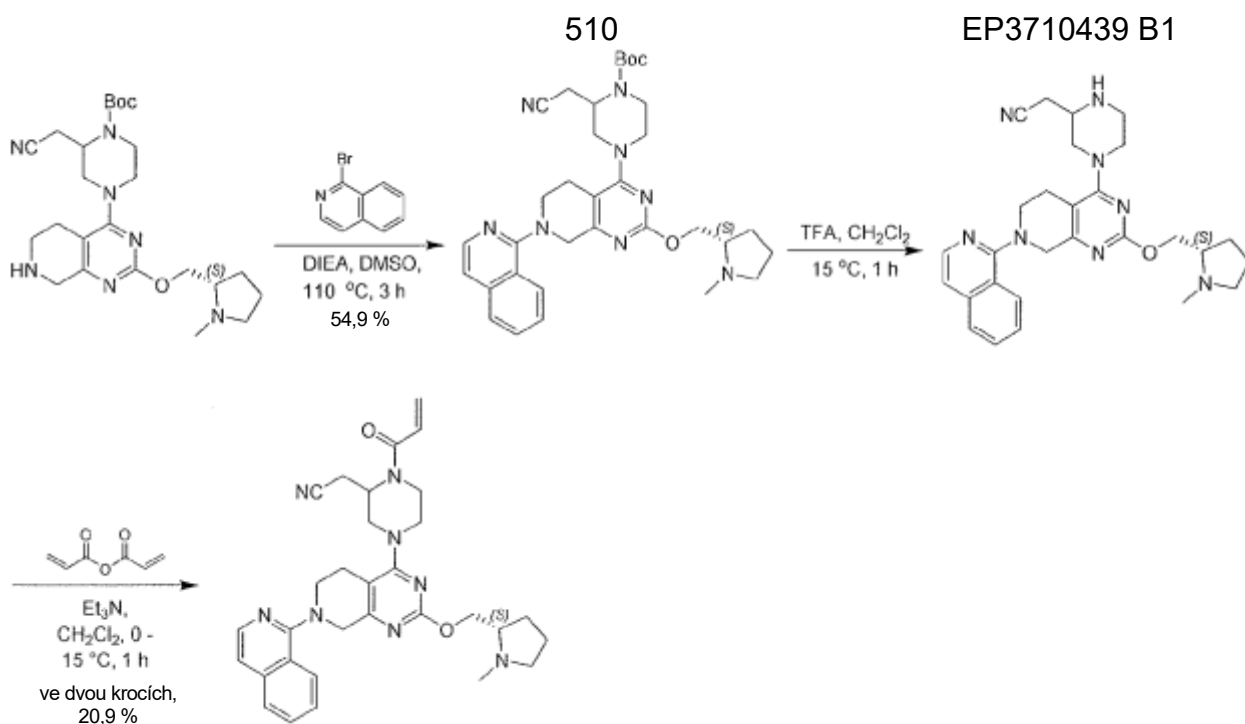
a provádělo se míchání při 18 °C po dobu 1 hodiny. Do směsi byla přidána voda (5 ml). Výsledná směs byla extrahována DCM (3 × 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 45 % – 75 %, 10 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[7-(7-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (10,6 mg, 17,8 μmol, výtěžek ve dvou stupních 11,2 %, čistota 97,6 %) ve formě bělavé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 582.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,57 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,43–6,36 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,52–4,31 (m, 3H), 4,25–4,15 (m, 1H), 4,08 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,96 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,54 (br d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,30 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,22–2,95 (m, 3H), 2,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,86 (br d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,79–2,65 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,16–2,02 (m, 1H), 1,91–1,67 (m, 4H).

Příklad 289



2-[4-[7-(1-isochinoly)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 424 μmol, 1,00 eq), 1-bromisochinolinu (132 mg, 636 μmol, 1,50 eq) a DIEA (109 mg, 848 μmol, 148 μl, 2,00 eq) v DMSO (4,00 ml) byla míchána při 110 °C po dobu 3 hodin. Směs byla zředěna vodou (5,00 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,10 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a upraveny na hodnotu pH > 7 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (6,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,15 g, 233 μmol, výtěžek 54,9 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 599.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,17–8,11 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,57–7,51 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,69–4,55 (m, 3H), 4,42–4,35 (m, 1H), 4,15–4,01 (m, 3H), 3,96–3,81 (m, 2H), 3,57 (ddd, *J* = 4,0, 8,0, 16,8 Hz,

1H), 3,27 (dd, $J = 4,0, 13,6$ Hz, 1H), 3,18–3,16 (m, 1H), 3,16–2,95 (m, 3H), 2,91–2,73 (m, 3H), 2,70–2,62 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,07–2,01 (m, 1H), 1,91–1,73 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

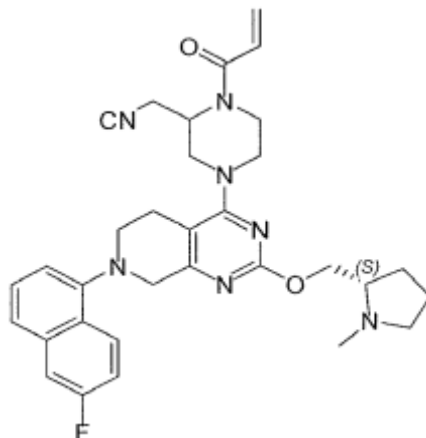
Krok B: 2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,15 g, 250,53 μ mol, 1,00 eq) a TFA (428 mg, 3,76 mmol, 278 μ l, 15,0 eq) v dichlormethanu (0,40 ml) byl míchán při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (153 mg, surový stav, TFA) jako černého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 499.

Krok C: 2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (153 mg, surový stav, TFA) a TEA (253 mg, 2,50 mmol, 348 ml) v dichlormethanu (4,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (31,5 mg, 250 μ mol) při 0 °C, poté se provádělo míchání při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1,00 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí kolony prep-HPLC: (Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225 %, FA) – ACN]; B %: 10–24 %, 7 min) a (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225 %, FA) – ACN]; B %: 10–24 %, 7 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[7-(1-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (31,2 mg, 52,1 μ mol, výtěžek ve dvou stupních 20,9 %, FA) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 553.

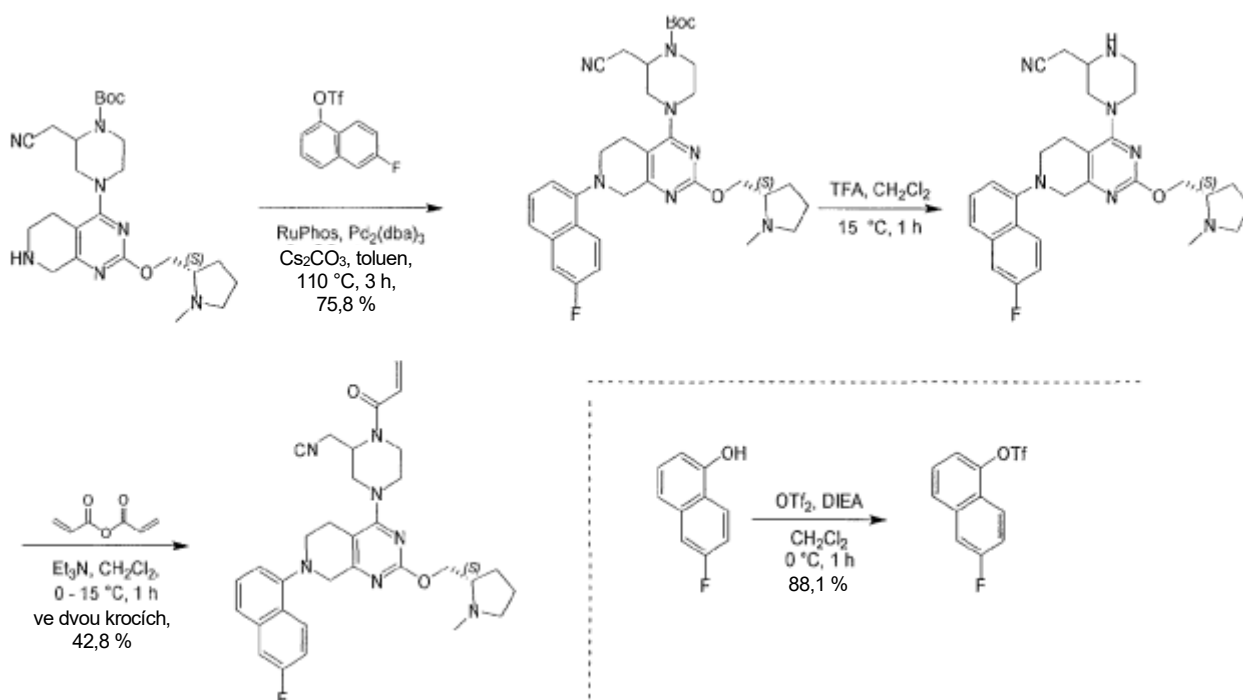
^1H NMR (400 MHz, octová) $\delta = 8,44$ (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04–7,95 (m, 2H), 7,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,82 (br t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,91–6,69 (m, 1H), 6,37 (br d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,87 (br d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 5,10 (br s, 2H), 4,78 (br s, 3H), 4,53 (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,32 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 4,13 (br s, 3H),

3,90 (br s, 2H), 3,79–3,40 (m, 3H), 3,26 (br s, 3H), 3,12 (br s, 3H), 3,07–2,84 (m, 2H), 2,45–2,34 (m, 1H), 2,23–2,09 (m, 3H).

Příklad 290



2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložka: (6-fluor-1-naftyl) trifluormethansulfonát. K roztoku 6-fluornaftalen-1-olu (0,10 g, 617 μmol , 1,00 eq) a DIEA (159 mg, 1,23 mmol, 215 μl , 2,00 eq) v dichlormethanu (3,00 ml) byl při $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidán trifluormethylsulfonyltrifluormethansulfonát (191 mg, 678 μmol , 112 μl , 1,10 eq). Po 1 hodině míchání při $0\text{ }^\circ\text{C}$ byla směs zředěna vodou (5,00 ml) a extrahována

dichlormethanem (3 × 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 5,00 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1) za vzniku (6-fluor-1-naftyl)trifluormethansulfonátu (0,17 g, 543 μmol, výtěžek 88,1 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,10 (dd, *J* = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,58–7,50 (m, 2H), 7,48–7,40 (m, 2H).

Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 424 μmol, 1,00 eq), (6-fluor-1-naftyl)trifluormethansulfonátu (150 mg, 509 μmol, 1,20 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μmol, 0,20 eq), Pd₂(dba)₃ (38,8 mg, 42,4 μmol, 0,10 eq) a Cs₂CO₃ (415 mg, 1,27 mmol, 3,00 eq) v toluenu (2,00 ml) byl míchán při 110 °C po dobu 3 hodin pod N₂. Směs byla zředěna vodou (5,00 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,10 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a upraveny na hodnotu pH > 7 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,00 ml) a poté extrahovány ethylacetátem (3 × 20,0 ml), organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *terc*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 322 μmol, výtěžek 75,8 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 616.

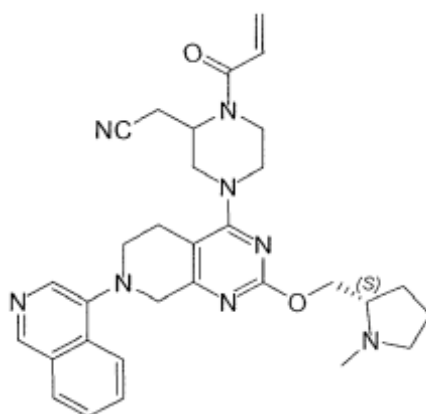
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,22 (dd, *J* = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 7,57–7,52 (m, 1H), 7,48–7,42 (m, 2H), 7,29–7,24 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,31–4,22 (m, 2H), 4,14–4,00 (m, 3H), 3,95 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,35–3,25 (m, 2H), 3,23–2,90 (m, 4H), 2,86–2,63 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H) 1,89–1,74 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

Krok B: 2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 322 μmol, 1,00 eq) a TFA (556 mg, 4,87 mmol, 361 μl, 15,0 eq) v dichlormethanu (0,40 ml) byla míchána při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (205 mg, surový stav, TFA) jako černého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

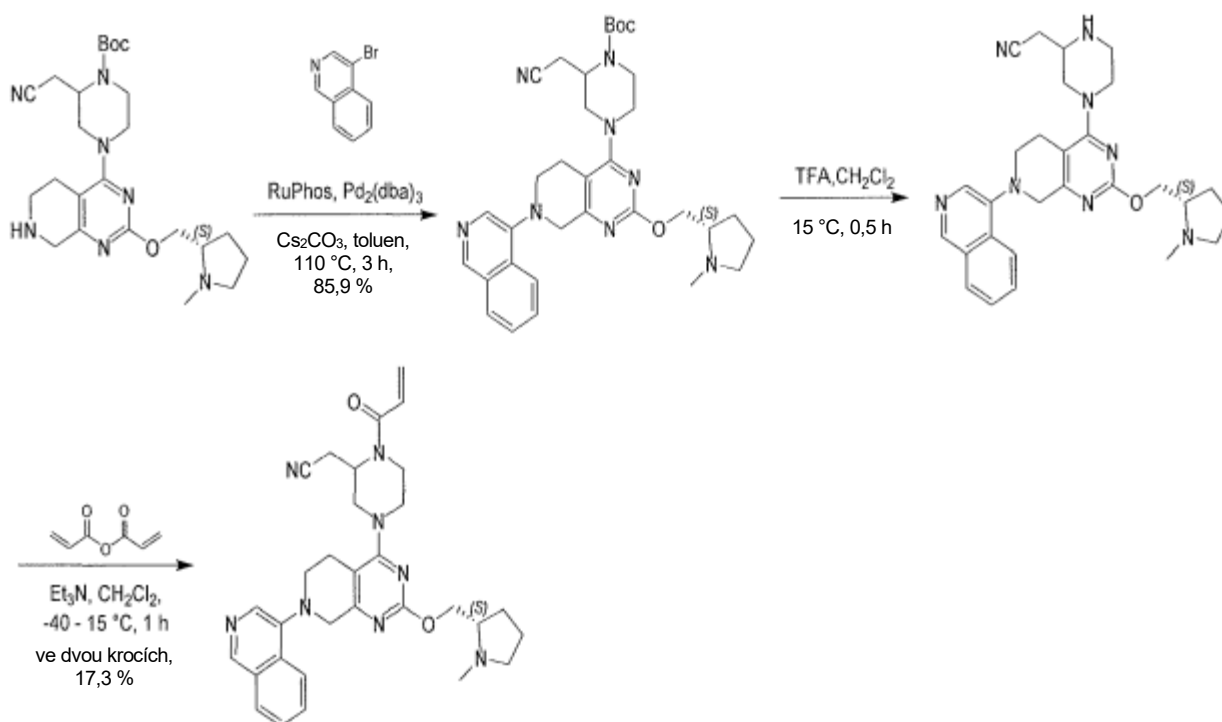
Krok C: 2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (205 mg, surový stav, TFA) a TEA (328 mg, 3,24 mmol, 451 μl) v dichlormethanu (4,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (40,9 mg, 324 μmol) při 0 °C, poté se provádělo míchání při 15 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla ochlazená nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1,00 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,225 %, FA) – ACN]; B %: 17 % – 44 %, 9 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[7-(6-fluor-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (85,6 mg, 139 μmol, výtěžek 42,8 %, FA) jako bělavé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 570.

¹H NMR (400 MHz, octová) δ = 8,28 (dd, *J* = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55–7,45 (m, 2H), 7,31 (dt, *J* = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94–6,68 (m, 1H), 6,38 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,87 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,16 (br s, 1H), 4,84 (br s, 2H), 4,74–4,54 (m, 1H), 4,42 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,33 (br s, 2H), 4,25–4,08 (m, 1H), 3,92 (br s, 2H), 3,81–3,47 (m, 3H), 3,46–3,16 (m, 4H), 3,11 (br s, 3H), 3,08–2,87 (m, 3H), 2,46–2,32 (m, 1H), 2,25–2,11 (m, 3H).

Příklad 291



2-[4-[7-(4-isochinolylyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-isochinolylyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,15 g, 318 μmol , 1,00 eq), 4-bromisochinolinu (99,3 mg, 477 μmol , 1,50 eq), RuPhos (29,7 mg, 63,6 μmol , 0,20 eq), Pd₂(dba)₃ (29,1 mg, 31,8 μmol , 0,10 eq) a Cs₂CO₃ (311 mg, 954 μmol , 3,00 eq) v toluenu (5,00 ml) byla míchána při 110 °C po dobu 3

hodin pod N₂. Směs byla zředěna vodou (6,00 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a upraveny na hodnotu pH > 7 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,17 g, 273 μmol, výtěžek 85,9 %) ve formě žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 599.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,03 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,67–7,60 (m, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,44–4,31 (m, 3H), 4,15–4,03 (m, 2H), 3,95 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,59–3,49 (m, 1H), 3,40 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,34–3,19 (m, 2H), 3,18–2,93 (m, 4H), 2,90–2,79 (m, 2H), 2,77–2,66 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35–2,24 (m, 1H), 2,10–2,02 (m, 1H), 1,92–1,79 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

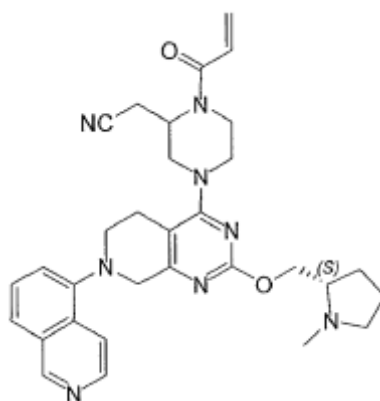
Krok B: 2-[4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,15 g, 251 μmol, 1,00 eq) a TFA (428 mg, 3,76 mmol, 278 μl, 15,0 eq) v dichlormethanu (0,30 ml) byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Tato směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (153 mg, surový stav, TFA) jako černého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 499.

Krok C: 2-[4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(4-isochinolyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (153 mg, surový stav, TFA) a Et₃N (254 mg, 2,51 mmol, 349 ml) v dichlormethanu (2,00 ml) byl při -40 °C přidán

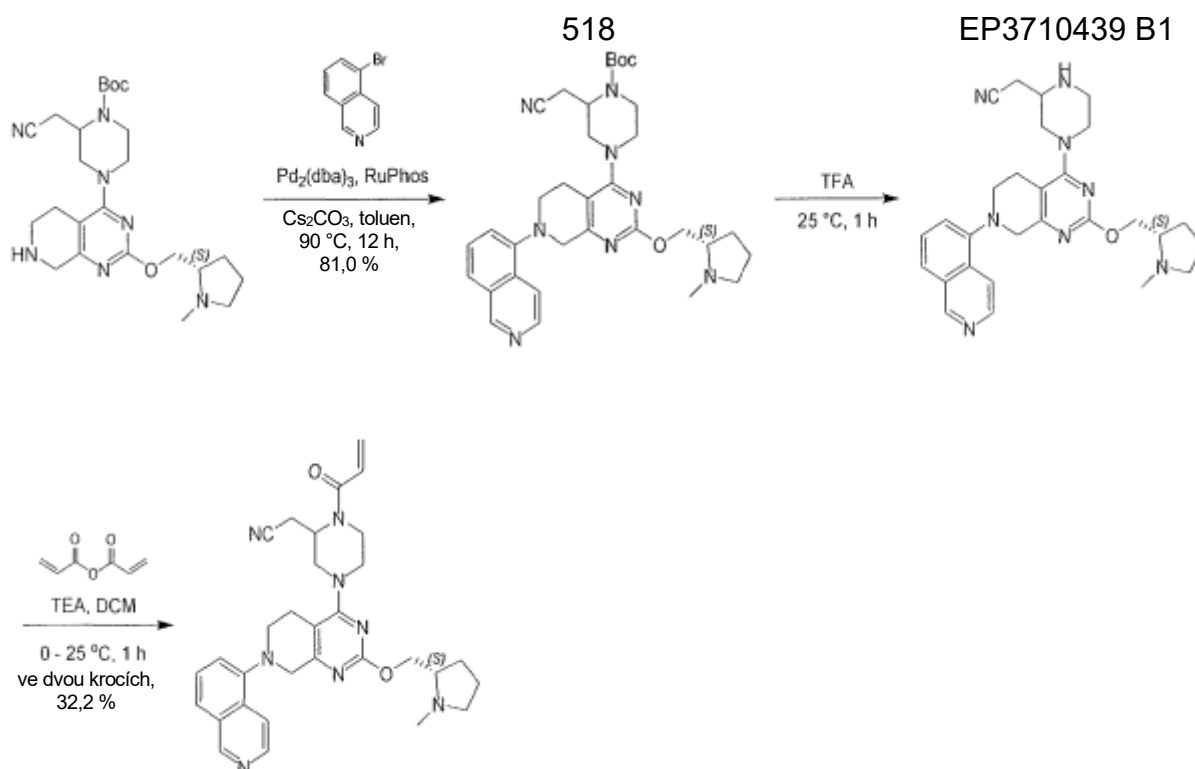
prop-2-enoylprop-2-enoát (31,6 mg, 251 μmol). Po míchání při 15 °C po dobu 1 hodiny byla směs ochlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al_2O_3 , methanol/ethylacetát = 1/1) a prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,225 %, FA) – ACN]; B %: 12 % – 36 %, 10 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[7-(4-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitrilu (28,3 g, 43,4 μmol , výtěžek ve dvou stupních 17,3 %, FA) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 553.

^1H NMR (400 MHz, octová) δ = 9,45 (s, 1H), 8,51–8,36 (m, 3H), 8,17 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03–7,97 (m, 1H), 6,92–6,67 (m, 1H), 6,37 (br d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,87 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,66–4,48 (m, 3H), 4,40 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,22–3,80 (m, 3H), 3,79–3,49 (m, 4H), 3,32–3,09 (m, 7H), 3,07–2,88 (m, 2H), 2,47–2,36 (m, 1H), 2,24–2,11 (m, 3H).

Příklad 292



2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitril



Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. *Tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 424 μmol , 1,00 eq), 5-bromisochinolin (115 mg, 551 μmol , 1,30 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μmol , 0,20 eq), Cs_2CO_3 (415 mg, 1,27 mmol, 3,00 eq) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (38,8 mg, 42,4 μmol , 0,10 eq) v toluenu (6,00 ml) byl odplyněn a poté zahříván na 90 °C po dobu 12 hodin pod N_2 . Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % FA)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (217 mg, 344 μmol , výtěžek 81,0 %, čistota 94,8 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 599.

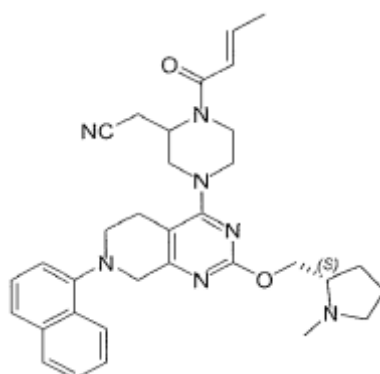
Krok B: 2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Roztok *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (217 mg, 362 μmol , 1,00 eq) v TFA (620 mg, 5,44 mmol, 403 μl , 15,0 eq) byl míchán při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-

(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (222 mg, surový stav, TFA) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 499.

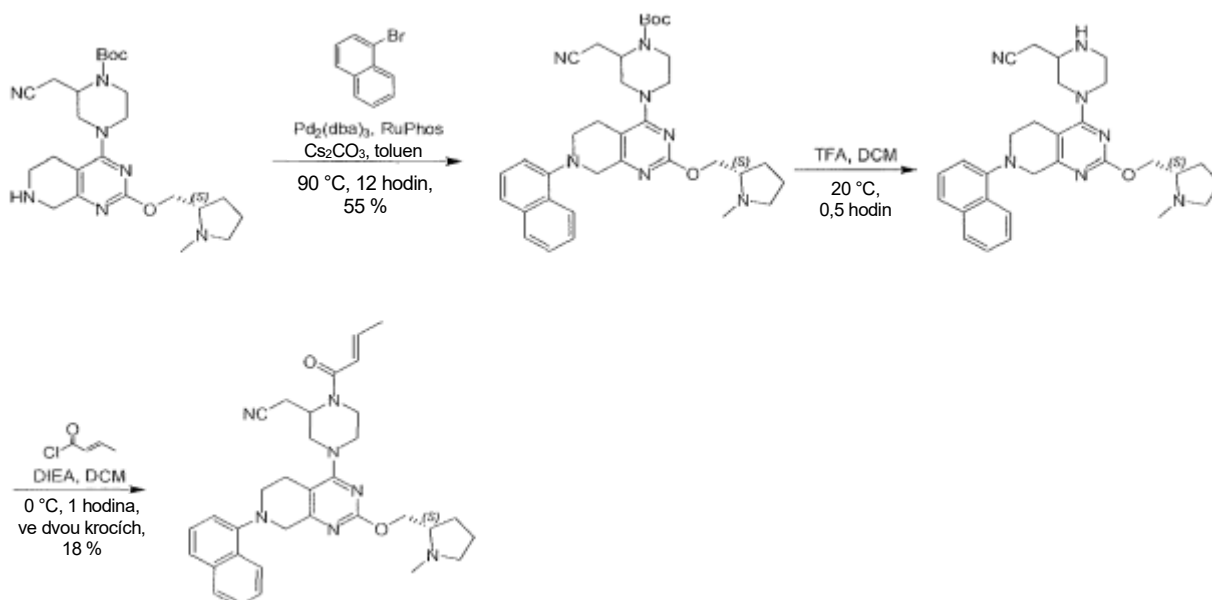
Krok C: 2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (222 mg, 362 μ mol, TFA) a TEA (367 mg, 3,62 mmol, 504 ml) v DCM (4,50 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (45,7 mg, 362 μ mol). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce potlačena MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (2 ml) a extrahována EtOAc (2 \times 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA) – ACN]; B %: 4–20 %, 8 min) a lyofilizován za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[7-(5-isochinoly)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (73,0 mg, 117 μ mol, výtěžek ve dvou stupních 32,2 %, čistota 95,6 %, FA) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]:553.

¹H NMR (400 MHz, octová) δ = 9,71 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,97–6,68 (m, 1H), 6,38 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,87 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,81 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,67–4,51 (m, 1H), 4,49–4,31 (m, 3H), 4,28–4,04 (m, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,78–3,64 (m, 1H), 3,63–3,37 (m, 4H), 3,36–3,20 (m, 1H), 3,11 (br s, 5H), 3,08–2,86 (m, 2H), 2,46–2,33 (m, 1H), 2,24–2,10 (m, 3H).

Příklad 293



2-[1-[(*E*)-but-2-enoyl]-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 212 μmol , 1,0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (19,4 mg, 21,2 μmol , 0,10 eq), RuPhos (14,8 mg, 31,8 μmol , 0,15 eq) a Cs_2CO_3 (207 mg, 636 μmol , 3,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl po kapkách přidán 1-bromnaftalen (65,9 mg, 318 μmol , 44,2 μl , 1,5 eq). Reakční směs byla třikrát odplyněna a proplachována N_2 a směs byla míchána při 110 °C po dobu 4 hodin v atmosféře N_2 . Produkt reakce byl promyt vodou (20,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (20,0 ml \times 3). Spojené extrakty byly promyty solným

roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–80 % MeCN). Sloučenina *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (80,0 mg, 116 μmol, výtěžek 54,6 %) byla získána jako bělavá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 598.

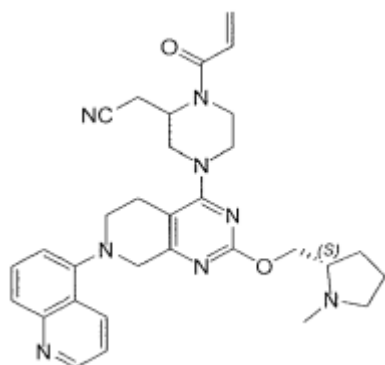
Krok B: 2-[4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (80,0 mg, 134 μmol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 ml, 202 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Surový produkt 2-[4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (110 mg, surový stav, 2 TFA) byl získán jako žlutý olej a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]:498.

Krok C: 2-[1-[(*E*)-but-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (110 mg, 152 μmol, 2 TFA) v DCM (2,00 ml) byl při 0 °C přidán DIEA (100 mg, 774 μmol, 135 ml) a (*E*)-but-2-enoylchlorid (35,0 mg, 335 μmol, 32,1 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla potlačena vodou (10,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (20,0 ml × 3). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ; mobilní fáze: [voda(0,225 %FA)-ACN]; B %: 20–50 %, 10 min) a lyofilizace. Základní sloučenina 2-[1-[(*E*)-but-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (13,3 mg, 23,4 μmol, čistota 99,7 %, FA) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

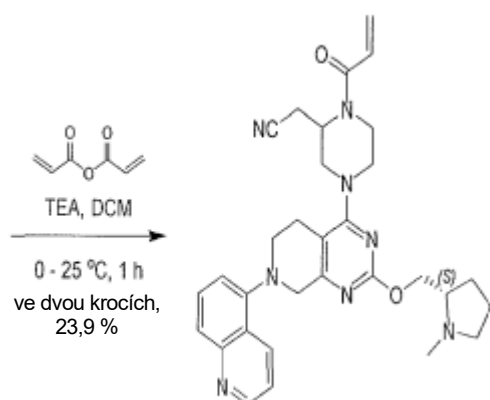
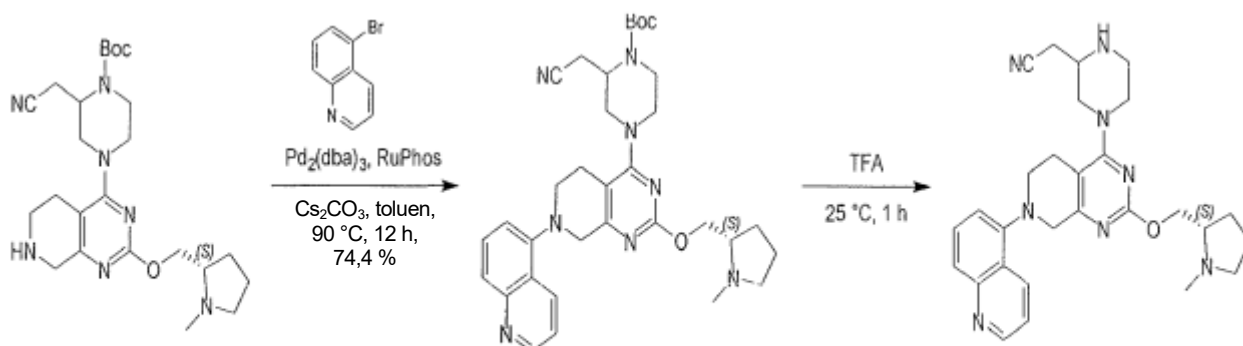
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,37 (s, 1H), 8,14–8,13 (m, 1H), 7,80–7,78 (m, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46–7,42 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,07 (d, *J* =

7,6 Hz, 1H), 6,95–6,90 (m, 1H), 6,22 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,05–4,91 (br, 1H), 4,67–4,63 (m, 1H), 4,37–4,32 (m, 1H), 4,24–4,20 (m, 2H), 4,12 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,51–3,49 (m, 1H), 3,39–3,29 (m, 2H), 3,18–3,12 (m, 7H), 2,90–2,76 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,65–2,58 (m, 1H), 2,18–2,12 (m, 1H), 2,00–1,95 (m, 1H), 1,90–1,86 (m, 5H).

Příklad 294



2-[4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinoly)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. *Tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 424 μ mol, 1,00 eq), 5-bromchinolin (115 mg, 551 μ mol, 1,30 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 μ mol, 0,20 eq), Cs₂CO₃ (415 mg, 1,27 mmol, 3,00 eq) a Pd₂(dba)₃ (38,8 mg, 42,4 μ mol, 0,10 eq) v toluenu (6,00 ml) byly odplyněny a poté zahřívány na 90 °C po dobu 12 hodin pod N₂. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % FA)/acetonitril] za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 315 μ mol, výtěžek 74,4%, čistota 94,4 %) jako hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 599.

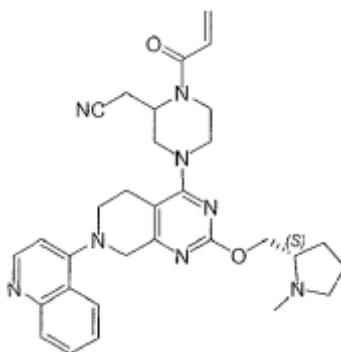
Krok B: 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Roztok *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 334 μ mol, 1,00 eq) v TFA (571 mg, 5,01 mmol, 371 μ l, 15,0 eq) byl míchán při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (204 mg, surový stav, TFA) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 499.

Krok C: 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (204 mg, 333 μ mol, 1,00 eq, TFA) a TEA (337 mg, 3,33 mmol, 463 μ l) v DCM (4,00 ml) byl při 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (42,0 mg, 333 μ mol). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce potlačena MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (2 ml) a extrahována EtOAc (2 × 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn prep-TLC (DCM/MeOH 8/1) a prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5 μ ; mobilní fáze:

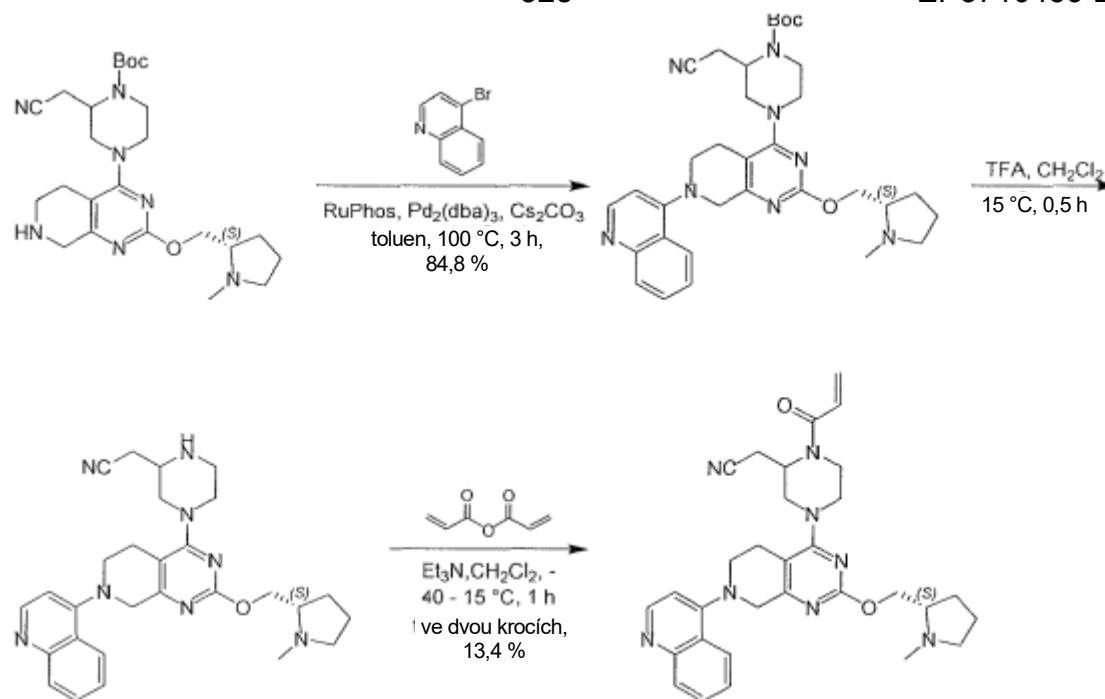
[voda(0,225 %FA)-ACN];B %: 7 % – 34 %,10 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (49,1 mg, 79,5 μ mol, výtěžek ve dvou stupních 23,9 %, čistota 96,9 %, FA) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]:553.

^1H NMR (400 MHz, octová) δ = 9,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,96–7,90 (m, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98–6,71 (m, 1H), 6,37 (br d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,88 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,81 (br s, 2H), 4,77–4,52 (m, 1H), 4,50–4,33 (m, 3H), 4,14 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,91 (br s, 2H), 3,79–3,66 (m, 1H), 3,65–3,32 (m, 4H), 3,12 (br s, 6H), 3,05 (br d, J = 16,8 Hz, 2H), 2,46–2,34 (m, 1H), 2,23–2,09 (m, 3H).

Příklad 295



2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: [2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 0,15 g, 318 μmol , 1,00 eq), 4-bromchinolinu (99,3 mg, 477 μmol , 1,50 eq), RuPhos (29,7 mg, 63,6 μmol , 0,20 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29,1 mg, 31,8 μmol , 0,10 eq) a Cs_2CO_3 (311 mg, 954 μmol , 3,00 eq) v toluenu (5 ml) byl míchán při 100 °C po dobu 3 hodin pod N_2 . Směs byla zředěna vodou (5,00 ml), extrahována ethylacetátem (3 \times 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 10,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a upraveny na hodnotu pH > 7 nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 \times 20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 30,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,17 g, 269 μmol , výtěžek 84,8 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 599.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,77 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,0, 16,0 Hz, 2H), 7,70 (dt, J = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,56–7,50 (m, 1H), 6,92 (d, J =

4,8 Hz, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,44–4,33 (m, 3H), 4,15–4,04 (m, 2H), 3,95 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,74–3,64 (m, 1H), 3,46 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,37–3,21 (m, 2H), 3,18–2,93 (m, 4H), 2,93–2,79 (m, 2H), 2,72 (br dd, $J = 6,0, 16,8$ Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,36–2,26 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,93–1,79 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

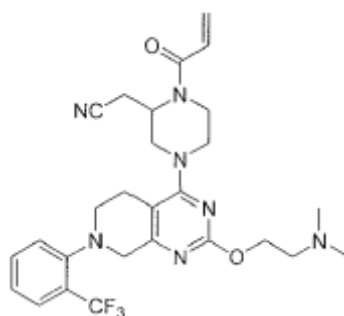
Krok B: 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (165 mg, 276 μ mol, 1,00 eq) a TFA (471 mg, 4,13 mmol, 306 μ l, 15,0 eq) v dichlormethanu (0,30 ml) byl míchán při 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (168 mg, surový stav, TFA) jako černého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 499.

Krok C: 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (168 mg, surový stav, TFA) a Et₃N (277 mg, 2,74 mmol, 382 μ l) v dichlormethanu (3,00 ml) byl při -40 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (34,6 mg, 274,22 μ mol). Po 1 hodině míchání při 15 °C byla směs ochlazena nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/1) a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225 %, FA) – ACN]; B %: 1–21 %, 7 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-chinolylyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 295, 23,4 mg, 39,6 μ mol, výtěžek ve dvou stupních 13,4 %, čistota 93,6 %, FA) jako žlutého oleje LCMS [ESI, M+1]: 553.

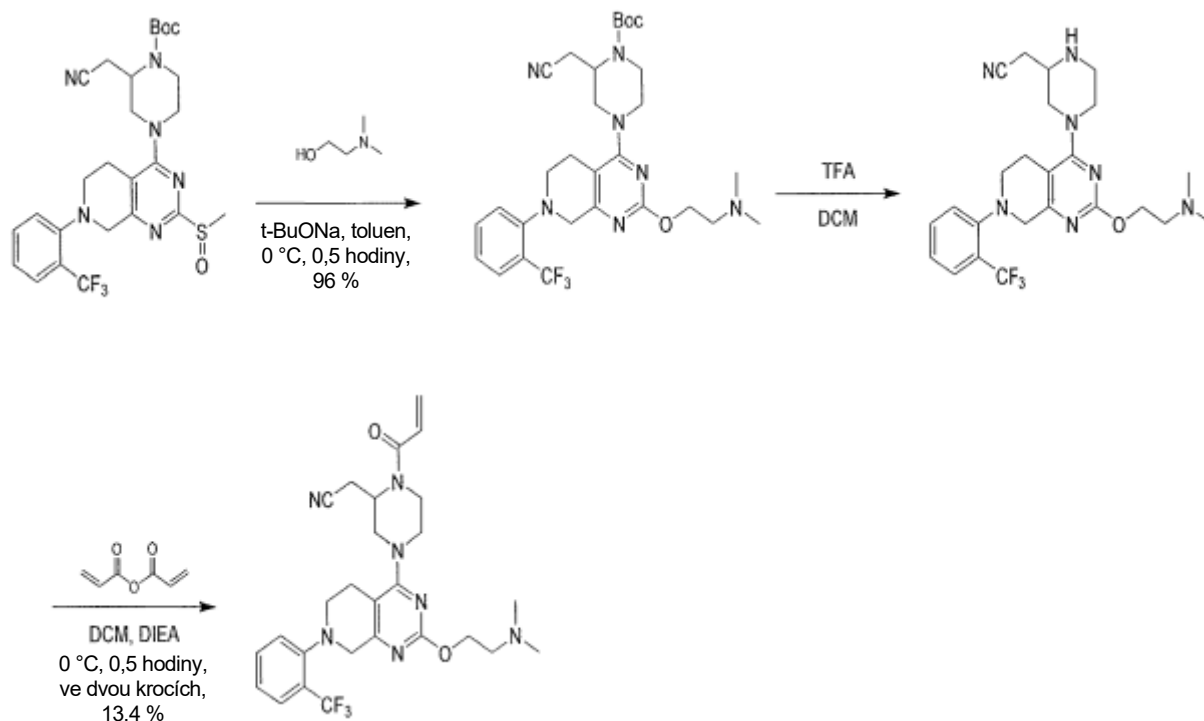
Stav SFC: Kolona OD-3S_3_40_3 ml: Chiralcel OD-3 100 \times vnitřní průměr 4,6 mm, 3 μ m, mobilní fáze: 40 % methanol (0,05 % DEA) v CO₂, průtok: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

^1H NMR (400 MHz, octová) δ = 8,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,99 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 1,2, 10,8 Hz, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,85–4,74 (m, 2H), 4,42 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,35–4,19 (m, 3H), 4,16–3,76 (m, 4H), 3,66 (br d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,51–3,40 (m, 1H), 3,39–3,16 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,07–2,90 (m, 2H), 2,49–2,39 (m, 1H), 2,26–2,17 (m, 3H).

Příklad 296



2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-

(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 266 μ mol, 1,0 eq) a 2-(dimethylamino)ethanolu (47,4 mg, 531 μ mol, 53,3 μ l, 2,0 eq) v toluenu (1,0 ml) byl přidán t-BuONa (51,1 mg, 531 μ mol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn v koloně typu flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–40 % MeCN). Požadovaná frakce byla zachycena a upravena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH \sim 7, poté byla zkoncentrována ve vakuu. Zbylá kapalina byla extrahována EA (10 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Produkt *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (150 mg, 254 μ mol, výtěžek 95,8 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 590.

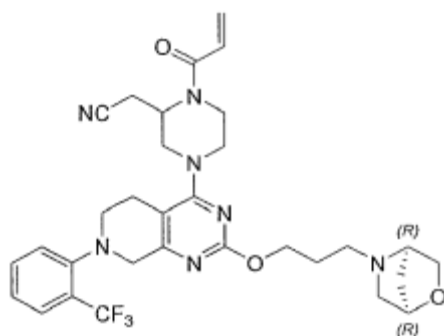
Krok B: 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 254 μ mol, 1,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán TFA (29,0 mg, 254 μ mol, 18,8 μ l, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Ke zbytku byl přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (5 ml) a byl extrahován DCM (10 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, surový stav) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 490.

Krok C: K roztoku 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (125 mg, 255 μ mol, 1,0 eq) a DIEA (198 mg, 1,53 mmol, 267 μ l, 6,0 eq) v DCM (1,00 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (32,2 mg, 255 μ mol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μ m; mobilní fáze: [voda

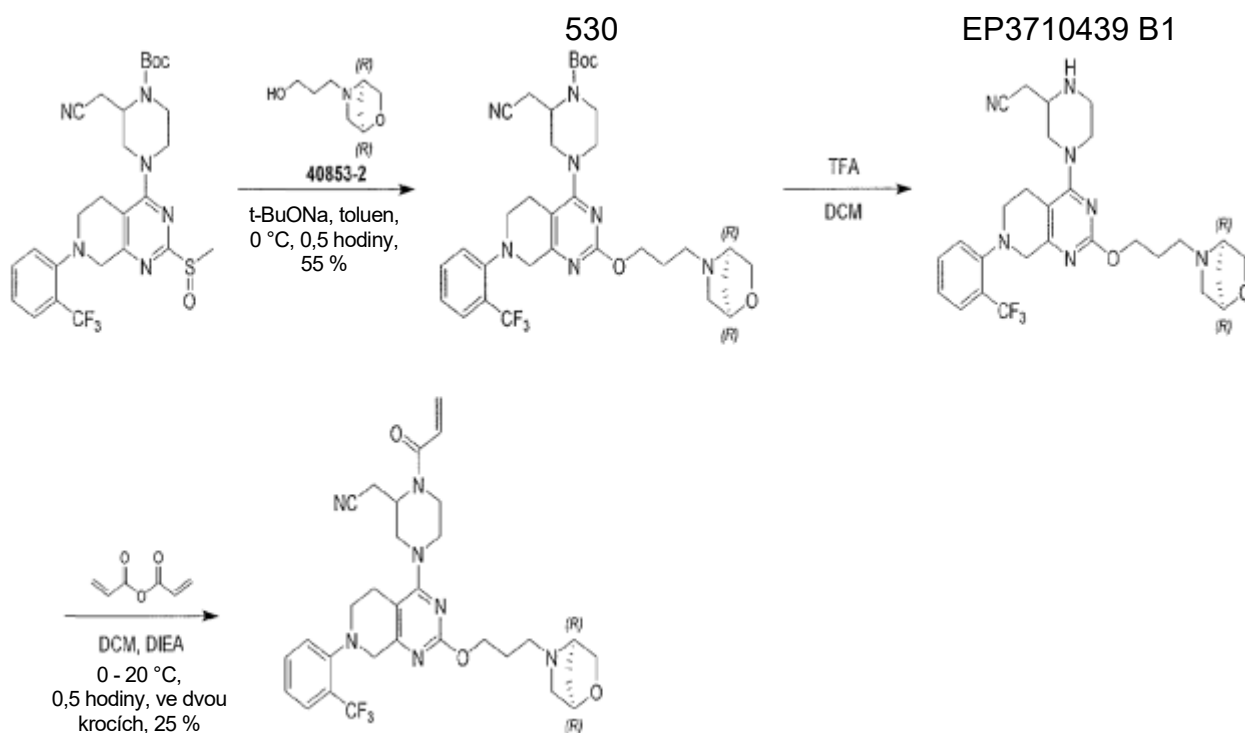
(0,225 %FA)-ACN]; B %: 10–40 %, 10 min). Poté byl koncentrován a lyofilizován. Produkt 2-[4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 296, 30,7 mg, 51,8 μ mol, výtěžek 20,3 %, čistota 99,5 %, FA) byl získán jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 544.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,45 (br s, 1H), 7,67 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,71–6,49 (m, 1H), 6,47–6,29 (m, 1H), 5,82 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,07–4,97 (m, 1H), 4,54 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,12 (br d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,98 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,40–3,30 (m, 2H), 3,22–3,09 (m, 4H), 3,05 (t, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,92 (dd, $J = 8,0, 16,8$ Hz, 1H), 2,86–2,81 (m, 1H), 2,79–2,70 (m, 2H), 2,56 (s, 6H).

Příklad 297



2-(1-akryloyl-4-(2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy))-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: tert-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 354 μ mol, 1,0 eq) a 3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-olu (meziprodukt 18, 111 mg, 708 μ mol, 2,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán t-BuONa (68,1 mg, 708 μ mol, 2,0 eq) při 0 °C, reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10 ml), poté extrahována EA (2 \times 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (C18, 60 % MeCN ve vodě), získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na hodnotu pH ~ 8, poté byl zkoncentrován, extrahován EA (2 \times 10,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 197 μ mol, výtěžek 55,7 %, čistota 99,8 %) jako bílé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 658.

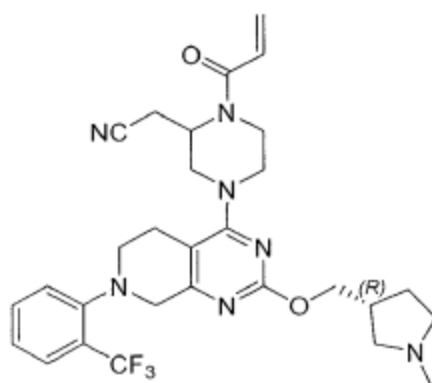
Krok B: 2-[4-[2-[3-[(1R,4R)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1R,4R)-2-oxa-5-

azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (70,0 mg, 106 μ mol, 1,0 eq) v DCM (0,5 ml) byl přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 0,5 ml, 63,5 eq). Reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[4-[2-[3-[(1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (83,0 mg, surový stav, 2 TFA) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 558.

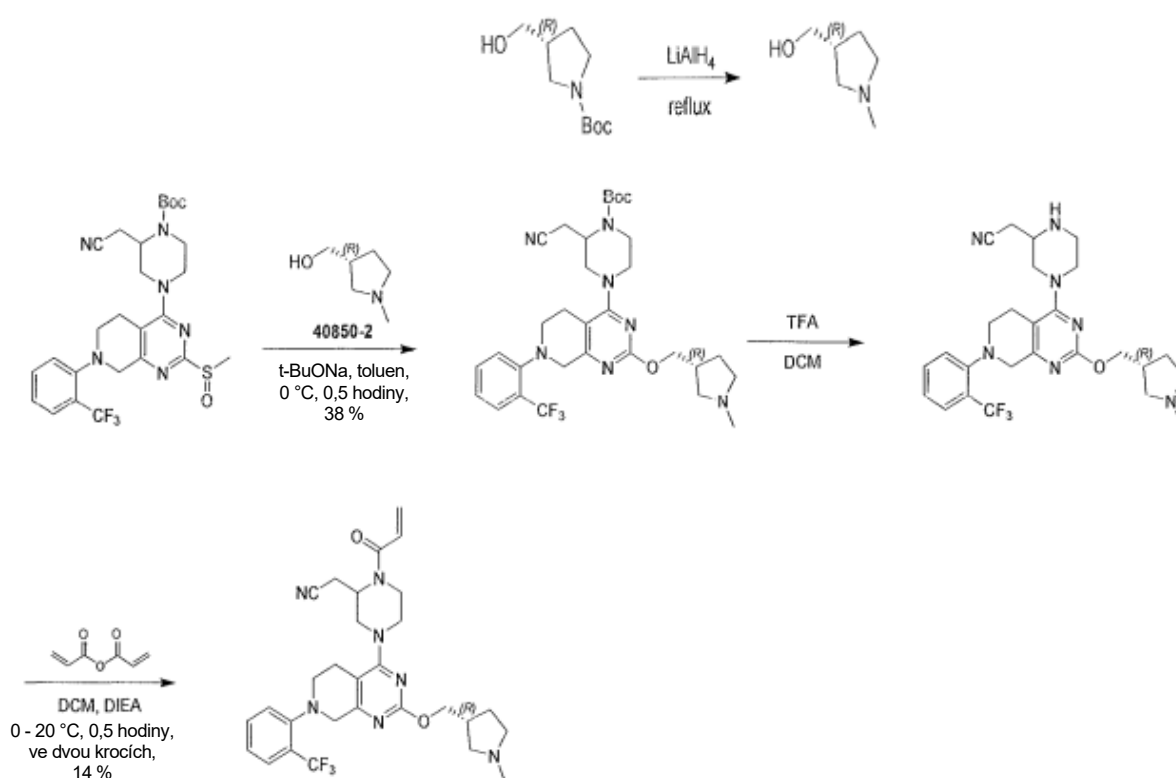
Krok C: 2-[4-[2-[3-[(1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[2-[3-[(1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (83,0 mg, 106 μ mol, 1,0 eq, 2 TFA) v DCM (1,0 ml) byl přidán DIEA (81,9 mg, 634 μ mol, 110 μ l, 6,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (13,3 mg, 106 μ mol, 1,0 eq) při 0 °C, reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs ochlazena MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((přístroj: ACSWH-GX-G; Kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; Podmínky: voda (0,225 %FA)-ACN; Začátek B: 12; Konec B: 42; Doba gradientu (min): 10,5; 100%B Doba udržení (min): 2; Průtoková rychlost (ml/min): 2), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Produkt 2-[4-[2-[3-[(1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 297, 17,6 mg, 26,3 μ mol, výtěžek ve dvou stupních 24,9 %, čistota 98,1 %, FA) byl získán jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 612.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,69 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,72–6,52 (m 1H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,16–5,02 (m, 1H), 4,58–4,51 (m, 1H), 4,38 (br t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 4,21 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,18–4,06 (m, 4H), 3,99 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,74 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,42–3,29 (m, 2H), 3,27–3,04 (m, 6H), 3,04–2,61 (m, 6H), 2,28–2,07 (m, 3H), 2,04–1,92 (m, 1H).

Příklad 298



2-(1-akryloyl-4-(2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanol. K roztoku *tert*-butyl (3*R*)-3-(hydroxymethyl) pyrrolidin-1-karboxylátu (2,0 g, 9,94 mmol, 1,0 eq) v THF (30,0 ml) byl při 0 °C po částech přidán LiAlH₄ (754 mg, 19,9 mmol, 2,0 eq). Po přidání reakce probíhala za míchání při 70 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla reakční směs ochlazená nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (2,4 ml) a poté extrahována ethylacetátem (100 ml). Organická vrstva byla vysušena pomocí Na₂SO₄

a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu za vzniku [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanolu (1,0 g, surový stav) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 3,64 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 5,6, 10,0 Hz, 1H), 2,78–2,67 (m, 1H), 2,60–2,45 (m, 2H), 2,42–2,23 (m, 5H), 2,08–1,91 (m, 1H), 1,72–1,57 (m, 1H).

Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 177 μmol, 1,0 eq) a [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanolu (61,2 mg, 531 μmol, 3,0 eq) v toluenu (1,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (34,0 mg, 354 μmol, 2,0 eq) při 0 °C, reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml), poté extrahována ethylacetátem (2 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (C18, 50 % MeCN ve vodě). *Tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (40,0 mg, 63,4 μmol, výtěžek 35,8 %, čistota 97,6 %) byl získán jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 616.

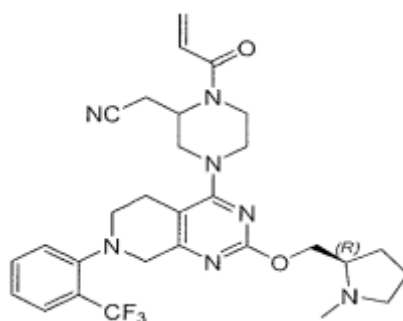
Krok C: 2-[4-[2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (40,0 mg, 64,9 μmol, 1,0 eq) v DCM (0,5 ml) byl přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 500 μl, 104 eq). Reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[4-[2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (48,0 mg, surový stav, 2 TFA) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

Krok D: 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-

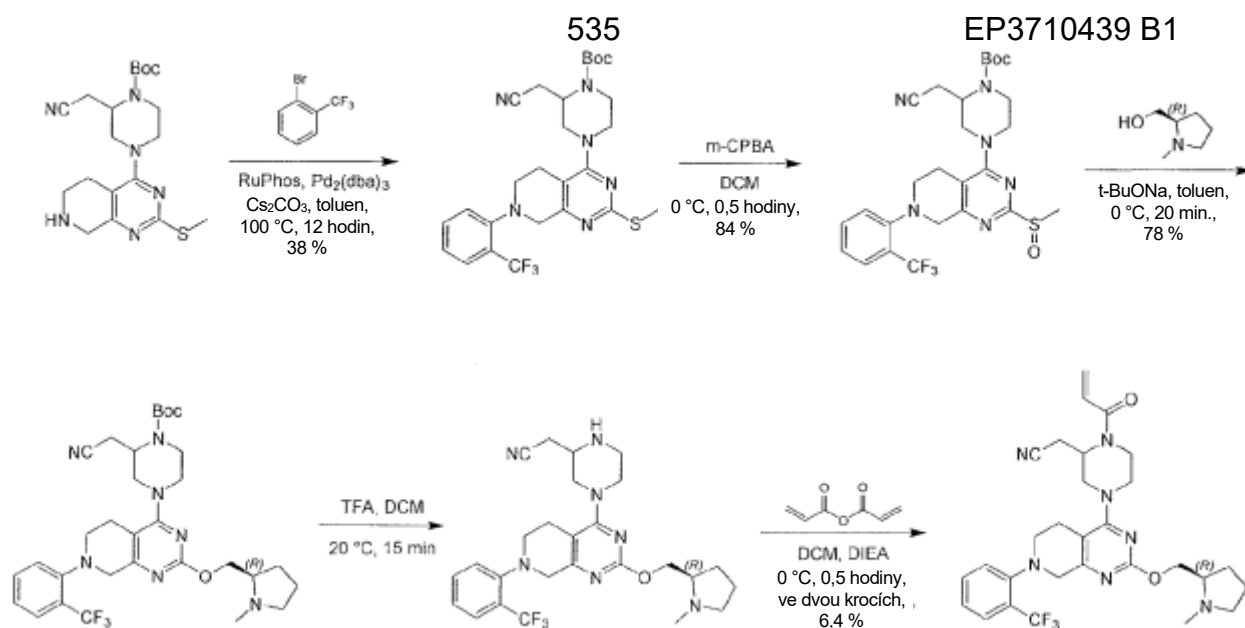
(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (48,0 mg, 64,6 μ mol, 1,0 eq, 2 TFA) v DCM (1,0 ml) byl přidán DIEA (25,0 mg, 194 μ mol, 33,7 μ l, 3,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (8,14 mg, 64,6 μ mol, 1,0 eq) při 0 °C, reakční směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs ochlazena methanolem (0,5 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((přístroj: ACSWH-GX-M; Kolona: Gemini 150*25 5 μ ; Podmínky: voda (0,04 % NH₃H₂O)-ACN; Začátek B: 60; Konec B: 81; Doba gradientu (min): 10; 100%B Doba udržení (min): 3; Průtoková rychlost (ml/min): 25), získaný produkt byl zkoncentrován a potom podroben lyofilizaci za vzniku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (5,48 mg, 9,26 μ mol, výtěžek 14,4 %, čistota 96,3 %) jako hnědé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 570.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,54–6,44 (m, 1H), 6,32 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,75 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,12–4,92 (m, 1H), 4,13 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,07–3,97 (m, 3H), 3,92–3,84 (m, 1H), 3,62–3,42 (m, 1H), 3,31–3,22 (m, 1H), 3,16–2,95 (m, 3H), 2,89–2,49 (m, 7H), 2,47–2,35 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05–1,92 (m, 1H), 1,57–1,46 (m, 2H).

Příklad 299



2-[4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (3,70 g, 9,15 mmol, 1,0 eq), Pd₂(dba)₃ (1,26 g, 1,37 mmol, 0,15 eq), RuPhos (854 mg, 1,83 mmol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (7,45 g, 22,9 mmol, 2,50 eq) v toluenu (74,0 ml) byl přidán 1-brom-2-(trifluormethyl)benzen (4,12 g, 18,3 mmol, 2,49 ml, 2,0 eq). Směs se míchala při 100 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs doplněna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (100 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–90 % MeCN). Produkt *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (1,90 g, 3,46 mmol, výtěžek 37,8 %) byl získán jako žlutá tuhá látka.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46–7,37 (m, 2H), 7,22–7,11 (m, 1H), 4,67–4,55 (m, 1H), 4,03 (br d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,88 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,68–3,47 (m, 1H), 3,30–3,08 (m, 4H), 3,02 (dt, *J* = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 2,94–2,69 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-[2-

(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 2,46 mmol, 1,0 eq) v DCM (15,0 ml) byl při 0 °C přidán *m*-CPBA (593 mg, 2,75 mmol, 1,12 eq, čistota 80 %). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla do směsi přidán nasycený vodný roztok Na₂S₂O₃ (30,0 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (30,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–90 % MeCN) za vzniku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,16 g, 2,05 mmol, výtěžek 83,6 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]:565.

Krok C: *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 354 μmol, 1,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán [(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (81,6 mg, 708,4 μmol, 2,0 eq) a *t*-BuONa (68,1 mg, 708 μmol, 2,0 eq) při 0 °C. Směs se míchala 20 minut při teplotě 0 °C. Po ukončení byla reakce potlačena vodou (10,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (15 ml × 3). Spojená organická vrstva byla promyta solným roztokem (50,0 ml), vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–80 % MeCN). Sloučenina *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H* pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (170 mg, 275 umol, výtěžek 77,7 %) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]:616.

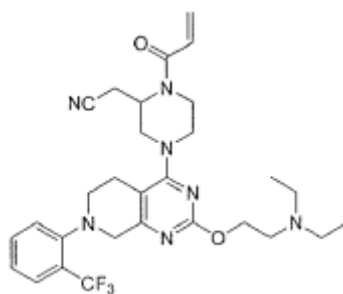
¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) 8,08 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,25–7,19 (m, 1H), 5,02–4,78 (m, 1H), 4,58–4,43 (m, 2H), 4,17 (br t, *J* = 12,5 Hz, 1H), 4,08–3,86 (m, 5H), 3,64–3,51 (m, 1H), 3,23 (br dd, *J* = 3,8, 13,8 Hz, 1H), 3,11–3,01 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,84–2,58 (m, 4H), 2,31–2,03 (m, 2H), 2,02–1,94 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H).

Krok D: 2-[4-[2-(((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

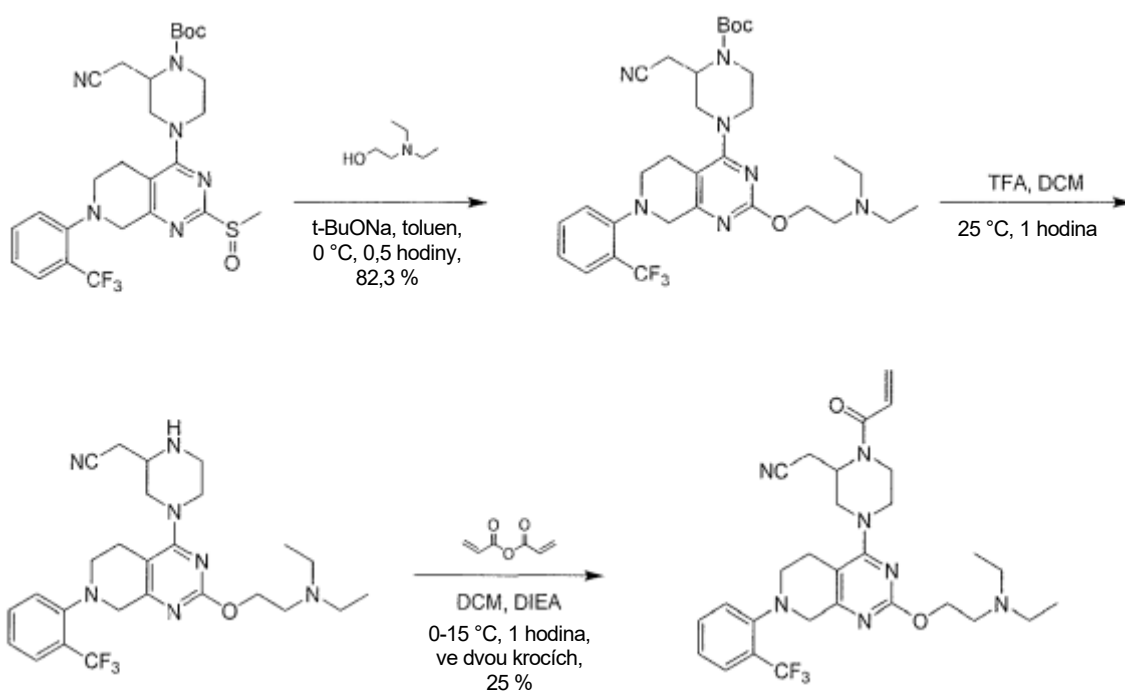
yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (170 mg, 276 μ mol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byl přidán TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,50 ml, 73,4 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 15 minut v atmosféře N₂. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Surový produkt 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (240 mg, surový stav, 2 TFA) byl získán jako žlutý olej a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

Krok E: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (240 mg, 2 TFA) v DCM (3,0 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (40,0 mg, 317 μ mol) a DIEA (130 mg, 1,01 mmol, 175 μ l). Směs se míchala při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Reakce byla ochlazena vodou (20,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (20,0 ml \times 3). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150 \times 25 mm \times 10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 55 % – 85 %, 3 min). Sloučenina 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 299, 10,2 mg, 16,8 μ mol, čistota 94,3 %) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7,68 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,85 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,66–4,39 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,13–3,95 (m, 4H), 3,70–3,55 (m, 2H), 3,45–3,20 (m, 2H), 3,16–2,99 (m, 3H), 2,98–2,91 (m, 4H), 2,85–2,70 (m, 4H), 2,33–2,14 (m, 2H), 2,10–2,01 (m, 2H).



2-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku tert-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 354 μmol , 1,0 eq) a 2-(diethylamino)ethanolu (83,0 mg, 708 μmol , 93,9 μl , 2,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán t-BuONa (68,1 mg, 708 μmol , 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (10,0 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–40 %

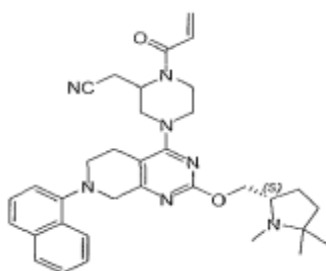
MeCN). Byl získán produkt *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (180 mg, 291 umol, výtěžek 82,3 %) ve formě bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 618.

Krok B: 2-(4-(2-(2-(diethylamino)ethoxy)-7-(2-(trifluoromethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(2-(diethylamino)ethoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 291 umol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byla přidána TFA (33,2 mg, 291 umol, 21,6 ul, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna ethylacetátem (10,0 ml) a upravena nasyceným roztokem NaHCO₃ na pH > 7. Směs byla extrahována ethylacetátem (30 ml × 3) a organická vrstva byla vysušena pomocí Na₂SO₄ a přefiltrována. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt 2-(4-(2-(2-(diethylamino)ethoxy)-7-(2-(trifluoromethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (150 mg, surový) měl podobu žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 518.

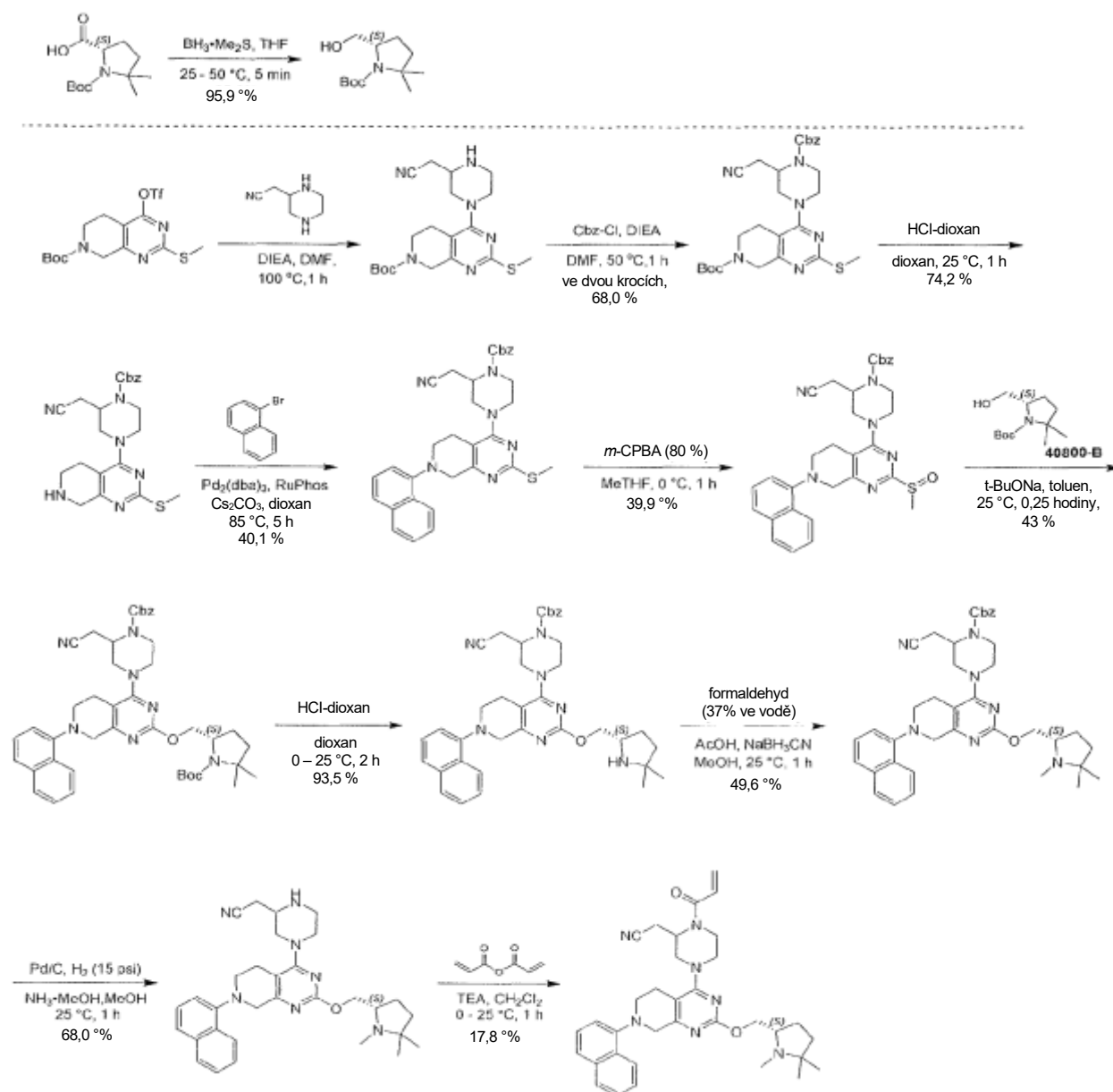
Krok C: 2-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, surový) v DCM (3,0 ml) byl přidán DIEA (129 mg, 1,0 mmol, 174 ul) a prop-2-enoylprop-2-enoát (44,1 mg, 0,35 mmol). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs prudce zklidněna přidávkem methanolu (10,0 ml) při teplotě 20 °C. K reakční směsi byla přidána voda (10,0 ml) a směs byla extrahována pomocí DCM (10,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04%NH₃H₂O)-ACN]; B%: 65 % – 83 %, 10 min). Byl získán produkt 2-[4-[2-[2-(diethylamino)ethoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 300, 41,6 mg, 72,7 umol, 100% čistota, výtěžek ve dvou krocích 25,0 %) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 572.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ = 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32–7,28 (m, 1H), 6,70–6,49 (m, 1H), 6,39 (dd, J = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08 (br, s, 1H), 4,39 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,14–4,00 (m, 3H), 4,02–3,84 (m, 1H), 3,32 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,24–3,16 (m, 1H), 3,15–3,04 (m, 2H), 2,96–2,88 (m, 4H), 2,87–2,70 (m, 1H), 2,68–2,61 (m, 4H), 1,89 (br s, 3H), 1,07 (t, J = 7,0 Hz, 6H).

Příklad 301



2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[[2S]-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku kyseliny (2*S*)-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-karboxylové (400 mg, 1,64 mmol, 1,00 eq) v bezvodém THF (7,00 ml) byl po kapkách přidán $\text{BH}_3\cdot\text{Me}_2\text{S}$ (10 M, 493 ul, 3,00 eq) při teplotě 25 °C. Reakce byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 5 minut. Po dokončení, po ochlazení v ledové lázni, byla směs zchlazena methanolem (10 ml). Reakční směs byla koncentrována za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl(5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (360 mg, 1,57 mmol, 95,9 %) ve formě bezbarvého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo v dalším kroku.

Krok B: *tert*-butyl-4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K míchanému roztoku *tert*-butyl-2-methylsulfanyl-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (20 g, 46,5 mmol, 1,00 eq) v DMF (300 ml) byl přidán DIEA (18,1 g, 139 mmol, 24,3 ml, 3 eq) a 2-piperazin-2-ylacetonitril (10,2 g, 51,2 mmol, 495 μ l, 1,10 eq, 2 HCl). Reakce byla zahřáta na 100 °C a míchána 1 hodinu v atmosféře N₂. Byl získán *tert*-butyl-4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (18,8 g, surový), který byl použit k dalšímu kroku přímo bez zpracování a čištění.

Krok C: *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (18,8 g, surový) v DMF (200 ml) byl přidán DIEA (12,0 g, 92,9 mmol, 16,2 ml) a benzyloxykarbonylchlorid (11,9 g, 69,7 mmol, 9,91 ml). Směs byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (300 ml) a extrahována ethylacetátem (200 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 30/1 až 3/1). *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (20 g, 31,6 mmol, výtěžek ve dvou krocích 68,0 %, čistota 85 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]:539.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,40–7,36 (m, 5H), 5,21–5,15 (m, 2H), 4,73–4,55 (m, 2H), 4,39 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 3,97 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,90–3,69 (m, 2H), 3,41–3,16 (m, 3H), 3,00 (dt, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,86–2,53 (m, 5H), 2,51 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Krok D: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (11 g, 20,4 mmol, 1,00 eq) v dioxanu (100 ml) byl přidán HCl•dioxan (4M, 102 ml, 20 eq). Po 1 hodině míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl

rozpuštěn ve 300 ml ethylacetátu a 300 ml vody a rychle míchán. Poté byl přidáván nasycený vodný roztok Na₂CO₃ až do hodnoty pH~9. Organické látky byly promyty vodou (1 × 300 ml) a solným roztokem (1 × 200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (8,2 g, 15,2 mmol, výtěžek 74,2 %, čistota 81 %) byl získán jako žlutý olej a použit k dalšímu kroku přímo bez čištění. LCMS [ESI, M+1]:439.

Krok E: Benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (5,07 g, 11,6 mmol, 1,1 eq), 1-bromonaftalenu (2,83 g, 13,7 mmol, 1,90 ml, 1,3 eq), Cs₂CO₃ (8,57 g, 26,3 mmol, 2,50 eq), Pd₂(dba)₃ (1,45 g, 1,58 mmol, 0,15 eq) a RuPhos (982 mg, 2,11 mmol, 0,20 eq) v dioxanu (100 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 85 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (200 ml) a extrahována ethylacetátem (200 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 2/1). Benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (3,6 g, 4,65 mmol, výtěžek 40,1 %, čistota 73 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]:565.

Krok F: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K míchanému roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfanyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (3,1 g, 5,49 mmol, 1 eq) v methyltetrahydrofuranu (50 ml) při teplotě 0 °C v dusíku byl přidán m-CPBA (1,18 g, 5,49 mmol, čistota 80 %, 1 eq) čistý ve formě pevné látky. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂ byla reakční směs zklidněna přidáním 10% vodného roztoku Na₂S₂O₃ (100 ml) při teplotě 0 °C a poté zředěna vodou (200 ml) a extrahována ethylacetátem (200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek

byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/methanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Požadované frakce byly upraveny na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (100 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,3 g, 2,19 mmol, výtěžek 39,9 %, čistota 98 %). LCMS [ESI, M+1]:581.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,22–8,13 (m, 1H), 7,92–7,83 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56–7,48 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41–7,32 (m, 5H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,54–4,36 (m, 2H), 4,34–4,17 (m, 2H), 4,12–4,04 (m, 1H), 3,58–3,17 (m, 5H), 3,01 (m, 2H), 2,93 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,90–2,79 (m, 1H), 2,77–2,65 (m, 1H).

Krok G: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (430 mg, 741 umol, 1,00 eq) a *tert*-butyl(5*S*)-5-(hydroxymethyl)-2,2-dimethyl-pyrrolidin-1-karboxylátu (340 mg, 1,48 mmol, 2,00 eq) v toluenu (8,00 ml) byl přidán *t*-BuONa (142 mg, 1,48 mmol, 2,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,25 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril] za vzniku benzyl-4-[2-[[*(2S)*]-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (250 mg, 318 umol, výtěžek 43,0 %, čistota 95,0%) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 746.

Krok H: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[2-[[*(2S)*]-1-*tert*-butoxykarbonyl-5,5-dimethyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 268 umol, 1,00 eq) v dioxanu (4,00 ml) byl přidán HCl•dioxan (4 M, 4,00 ml, 59,7 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována

ve vakuu za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 251 umol, výtěžek 93,5 %, 95,0% čistota, HCl) jako žlutého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo v dalším kroku.

Krok I: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-5,5-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 264 umol, 1,00 eq, HCl) a formaldehydu (107 mg, 1,32 mmol, 98,2 ml, 5,00 eq, 37% ve vodě) v MeOH (3,00 ml) byla přidána CH₃COOH (31,7 mg, 528 umol, 30,2 ul, 2,00 eq) a NaBH₃CN (66,3 mg, 1,06 mmol, 4,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zchlazena 1M HCl (0,2 ml), zředěna vodou (1 ml) a extrahována EtOAc (3 × 6 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril] za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (96,0 mg, 131 umol, výtěžek 49,6 %, čistota 90,0%) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,23–8,17 (m, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,46–7,42 (m, 1H), 7,42–7,33 (m, 5H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,27–5,16 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 4,4, 10,4 Hz, 1H), 4,34–4,22 (m, 2H), 4,20–4,01 (m, 3H), 3,95 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,40–3,21 (m, 3H), 3,13–2,91 (m, 2H), 2,91–2,69 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13–1,96 (m, 1H), 1,75–1,54 (m, 5H), 1,15 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).

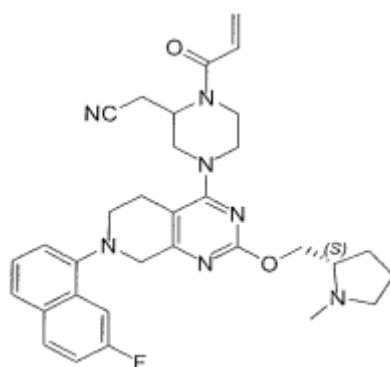
Krok J: 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (6,00 ml) po dobu 3 minut při teplotě -40 °C. Roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,10 g, 152 umol, 1,00 eq) v MeOH (6,00 ml) byl přidán k roztoku NH₃ a Pd/C (0,05 g, čistota 10 %) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Reakční směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byl

katalyzátor odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (63,0 mg, 103 umol, výtěžek 68,0 %, 86,0% čistota) jako žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. LCMS [ESI, M+1]: 526.

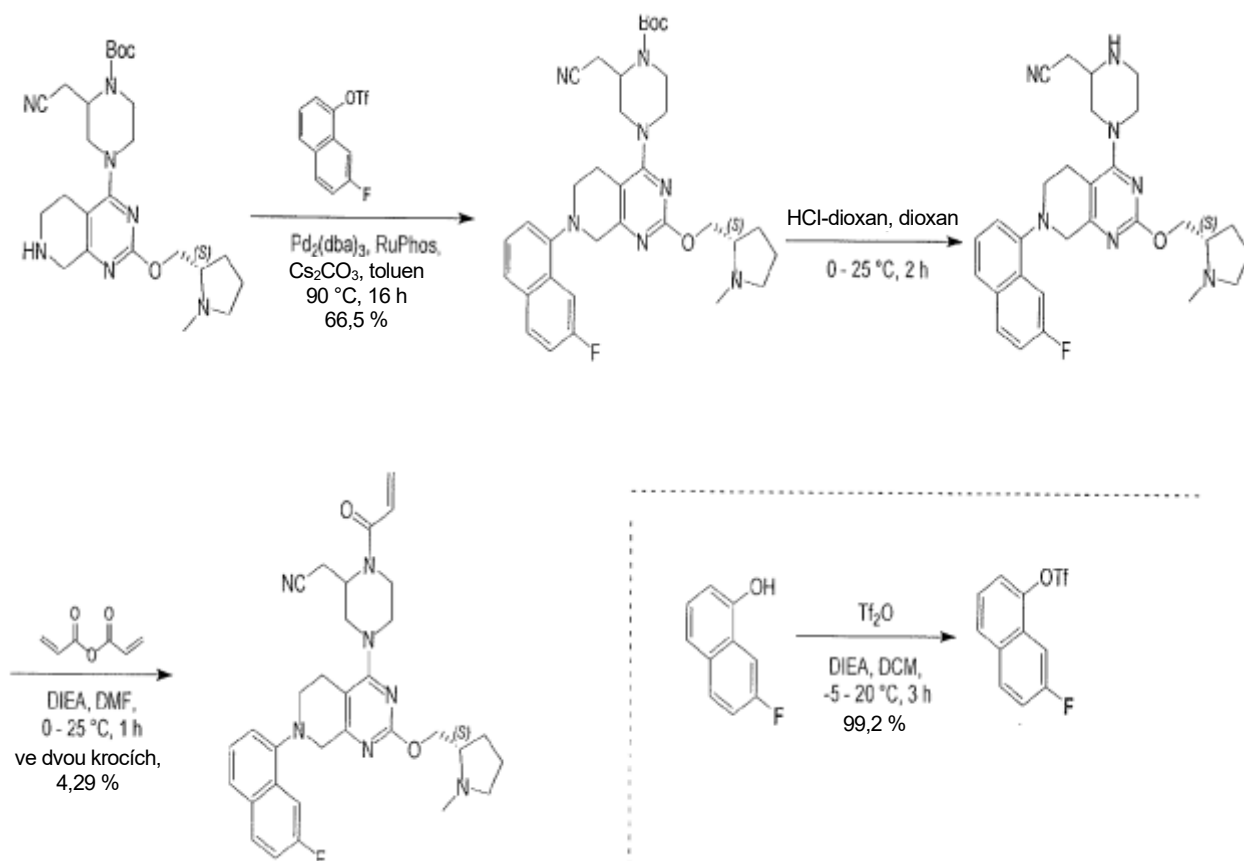
Krok K: 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-(((2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril.
K roztoku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (75,0 mg, 143 umol, 1,00 eq) a TEA (72,2 mg, 713 umol, 99,3 ul, 5,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (18,0 mg, 143 umol, 1,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zchlazena MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (2 ml) a extrahována EtOAc (2 × 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (EtOAc/MeOH 9/1) a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 60 % – 90 %, 12 min) a lyofilizován za vzniku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[[[(2S)-1,5,5-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 301, 14,7 mg, 25,3 umol, výtěžek 17,8 %, 100% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:580.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,25–8,17 (m, 1H), 7,90–7,83 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55–7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,45–6,36 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,34–4,19 (m, 2H), 4,17–3,80 (m, 4H), 3,79–3,21 (m, 4H), 3,19–2,63 (m, 6H), 2,34 (br s, 3H), 2,15–2,03 (m, 1H), 1,69 (br s, 3H), 1,16 (br s, 3H), 0,94 (s, 3H).

Příklad 302



2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-2-piperidyl]acetonitril



Vložení: (7-fluoro-1-naftyl) trifluorometansulfonát. K roztoku 7-fluoronaftalen-1-olu (250 mg, 1,54 mmol, 1 eq) a DIEA (598 mg, 4,63 mmol, 806 ul, 3 eq) v DCM (10 ml) byl při teplotě -5 °C po kapkách přidán Tf₂O (652 mg, 2,31 mmol, 382 ul, 1,5 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 3 hodin. Poté byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem

(petrolether/ethylacetát = 100/1 až 10/1). (7-fluoro-1-naftyl)trifluormetansulfonát (450 mg, 1,53 mmol, výtěžek 99,2 %) byl získán jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 8,08 (dd, J = 5,6, 9,2 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73–7,39 (m, 4H).

Krok A: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (182 mg, 386 μmol , 1 eq), (7-fluoro-1-naftyl) trifluorometansulfonátu (227 mg, 772 μmol , 2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (35,3 mg, 38,6 μmol , 0,1 eq), RuPhos (36,0 mg, 77,2 μmol , 0,2 eq) a Cs_2CO_3 (377 mg, 1,16 mmol, 3 eq) v toluenu (20 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin pod atmosférou N_2 . Směs byla zchlazena H_2O (30 ml) a poté byla zředěna ethylacetátem (20 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 a extrahovány ethylacetátem (1 \times 100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byl získán *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (158 mg, 257 μmol , výtěžek 66,5%, 100% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, $M+1$]: 616.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,92–7,79 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30–7,25 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,63 (br d, J = 2,1 Hz, 1H), 4,40 (br dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,20–4,00 (m, 4H), 3,95 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,52–3,37 (m, 1H), 3,36–3,16 (m, 3H), 3,15–2,63 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,36–2,22 (m, 1H), 2,12–2,05 (m, 1H), 1,92–1,70 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

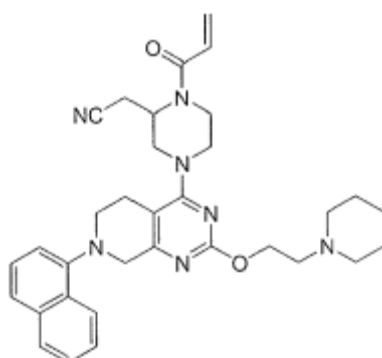
Krok B: 2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu

(100 mg, 162 umol, 1 eq) v dioxanu (10 ml) byl přidán HCl•dioxan (4 M, 1,62 ml, 40 eq) při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Poté byla směs zkoncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, surový, HCl) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 516.

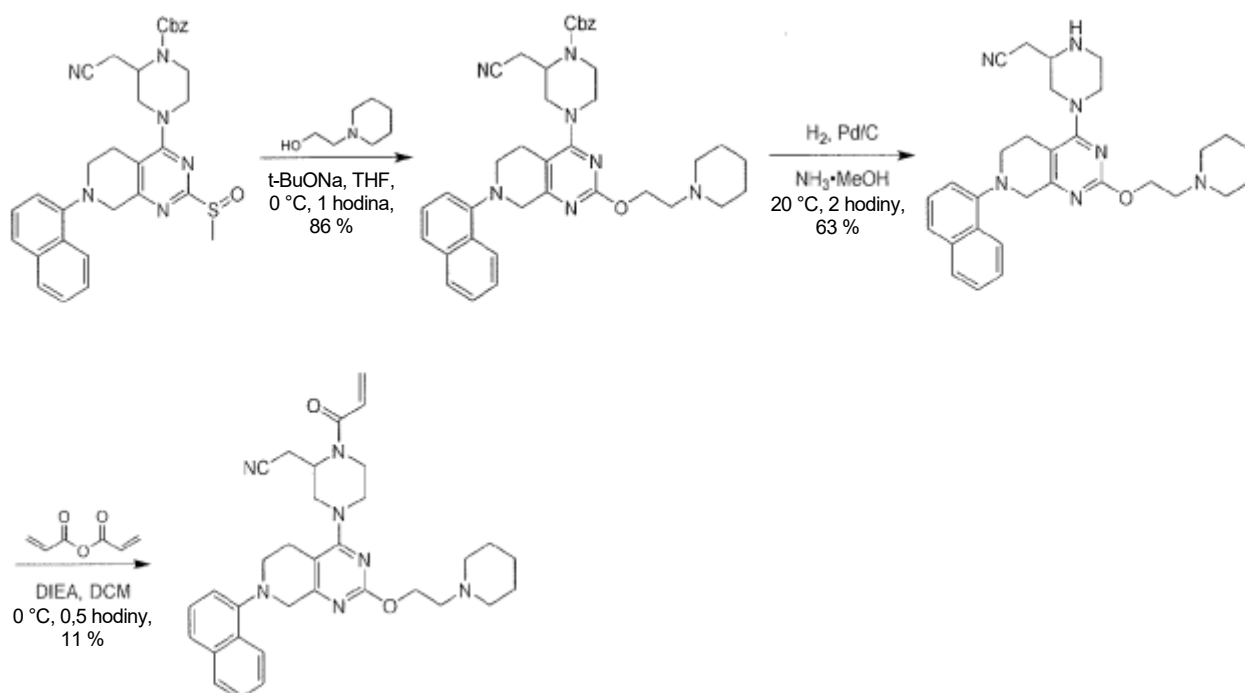
Krok C: 2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-2-piperidyl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, surový, HCl) a DIEA (234 mg, 1,81 mmol, 315 ul) v DMF (5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (18,3 mg, 145 umol) při teplotě 0 °C. Po 1 hodině míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (5 ml) a poté extrahována ethylacetátem (2 × 25 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (ethylacetát/MeOH = 50/1 až 1/1). Jímaná kapalina byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 12 % – 42 %, 10 min) a (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 55 % – 85 %, 12 min) 2-[4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-2-piperidyl]acetonitril (PŘÍKLAD 302, 4,23 mg, 7,19 umol, výtěžek ve dvou krocích 4,29 %, 96,7% čistota) byl získán jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,93–7,77 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32–7,25 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,59 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,41 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,23–4,52 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 4,8, 10,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,21–4,11 (m, 2H), 4,03 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,86–3,04 (m, 6H), 3,03–2,58 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,37–2,23 (m, 1H), 2,16–1,98 (m, 1H), 1,91–1,69 (m, 3H).

Příklad 303



2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-(2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku 2-(1-piperidyl)ethanolu (89,0 mg, 689 umol, 91,5 ul, 2,0 eq) v toluenu (2,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán t-BuONa (66,2 mg, 689 umol, 2,0 eq). Poté byl do směsi přidán benzyl-(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 344 umol, 1,0 eq), směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně

typu „flash“ s reverzní fází (SiO₂, PE : EA = 10 : 1 – EA : MeOH = 20 : 1) za vzniku benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 296 umol, výtěžek 86 %, 95,7% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 646.

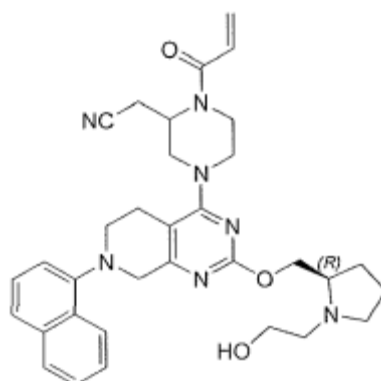
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (10,0 ml) při teplotě -78 °C po dobu 30 minut. Poté byl k výše uvedené kapalině přidán benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (180 mg, 279 umol, 1,0 eq) a Pd/C (100 mg, čistota 10,0 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs přefiltrována filtrem Celite a koncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–40% MeCN) za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90,0 mg, 176 umol, výtěžek 63 %) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 512.

Krok C: 2-[4-1-7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90,0 mg, 176 umol, 1,0 eq) a DIEA (136 mg, 1,06 mmol, 184 ul, 6,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (22,2 mg, 176 umol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zchlazena MeOH (20,0 mg) a koncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 60 % – 90 %, 12 min) za vzniku 2-[4-[7-(1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 303, 11,2 mg, 19,7 umol, výtěžek 11 %, 99,5% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 566.

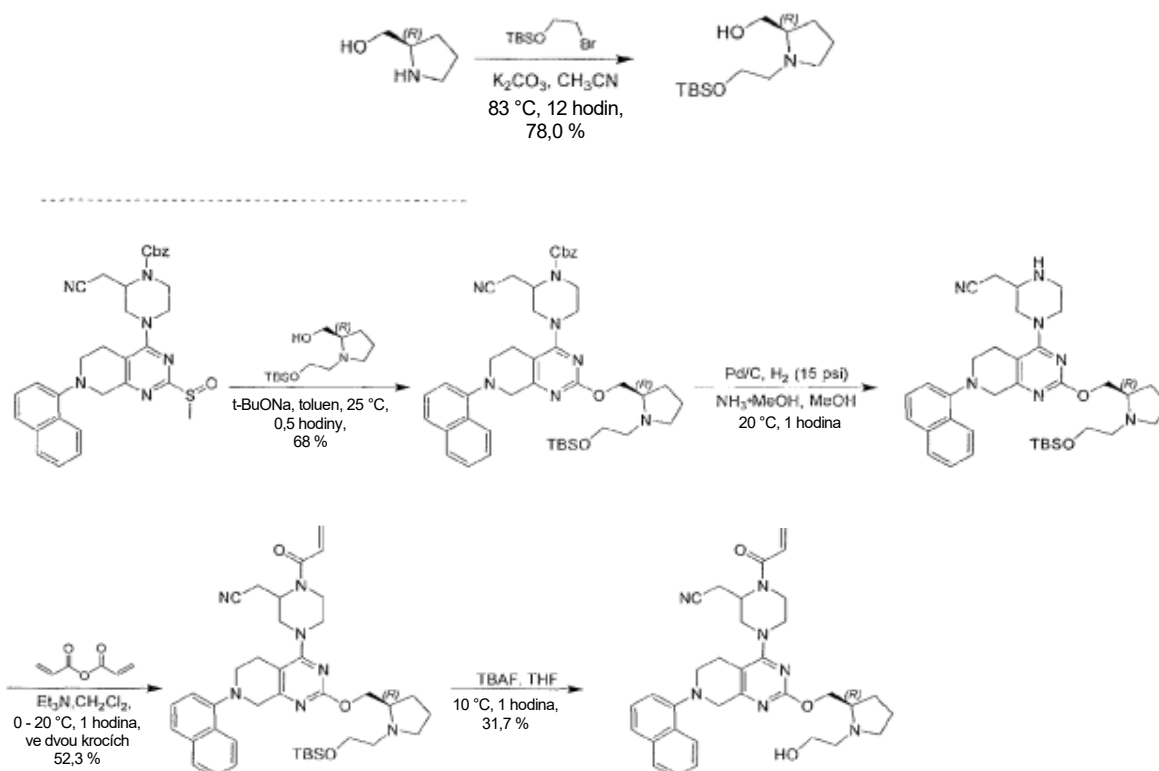
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,24–8,19 (m, 1H), 7,89–7,84 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,70–6,53 (m, 1H), 6,41 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H),

5,19–5,01 (m, 1H), 4,47 (br t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,33–4,21 (m, 2H), 4,12 (br d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,06–3,98 (m, 1H), 3,55–3,45 (m, 1H), 3,43–3,24 (m, 2H), 3,22–3,09 (m, 1H), 3,04–2,72 (m, 6H), 2,68–2,42 (m, 4H), 1,61–1,56 (m, 6H), 1,50–1,40 (m, 2H).

Příklad 304



2-[4-[2-[[2(R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetone nitril



[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl) silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanol. Směs [(2R)-pyrrolidin-2-yl]methanol (0,70 g, 6,92 mmol, 673 ul, 1,00 eq), 2-bromoethoxy-*tert*-butyl-dimethyl-silanu (1,66 g, 6,92 mmol, 1,00 eq) a K_2CO_3 (4,78 g, 34,6 mmol,

5,00 eq) v acetonitrilu (70,0 ml) byla podrobena zpětnému toku při teplotě 83 °C po dobu 12 hodin. Poté byla směs přefiltrována a filtrační koláč byl promyt methanolem. Organické vrstvy byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (ethylacetát/methanol = 50/1 až 1/1). Sloučenina [(2*R*)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl] methanol (1,40 g, 5,40 mmol, výtěžek 78,0 %, čistota 100 %) byla získána jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,68 (dd, *J* = 5,2, 6,4 Hz, 2H), 3,57 (dd, *J* = 3,6, 10,8 Hz, 1H), 3,42–3,25 (m, 1H), 3,23–2,96 (m, 2H), 2,95–2,82 (m, 1H), 2,72–2,61 (m, 1H), 2,48 (td, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 2,40–2,27 (m, 11H), 1,90–1,77 (m, 1H), 1,77–1,62 (m, 3H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Krok A: benzyl-4-(2-[[*(2R)*-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 861 umol, 1 eq) a [(2*R*)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanolu (447 mg, 1,72 mmol, 2 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (248 mg, 2,58 mmol, 3 eq) v jedné dávce při teplotě 25 °C a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla okyselena 1M roztokem HCl na pH = 8 a zředěna ethylacetátem (100 ml) a vodou (10 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 50 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií se silikagelem (ethylacetát/methanol = 100/1 až 10/1). Požadované frakce byly jímány a koncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl-4-[2-[[*(2R)*-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (480 mg, 582 umol, výtěžek 68 %, 94,1% čistota) jako světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 776.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,28–8,11 (m, 1H), 7,95–7,77 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55–7,29 (m, 8H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,29–5,15 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,41–3,88 (m, 7H), 3,83–3,68 (m, 2H), 3,57–2,69 (m, 12H), 2,67–2,49 (m, 1H), 2,37 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,03–1,93 (m, 1H), 1,83–1,74 (m, 3H), 1,00–0,79 (m, 9H), 0,13–0,01 (m, 6H).

Krok B: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do methanolu (60,0 ml) při teplotě -78 °C po dobu 30 minut. Do směsi byl přidán benzyl-4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,20 g, 258 umol, 1,00 eq) a Pd/C (0,10 g, 10,0% čistota). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny v H₂ při tlaku 15 psi. Poté byla směs přefiltrována a koncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,15 g, surový) jako žlutého oleje a použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 642.

Krok C: 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (0,15 g, surový) a Et₃N (236 mg, 2,34 mmol, 325 ul) v dichlormetanu (2,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (29,5 mg, 234 umol) při teplotě 0 °C. Po míchání při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny byla směs zchlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (0,50 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku 2-[4-[2-[[*(2R)*]-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,10 g, 135 umol, výtěžek ve dvou krocích 52,3 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 696.

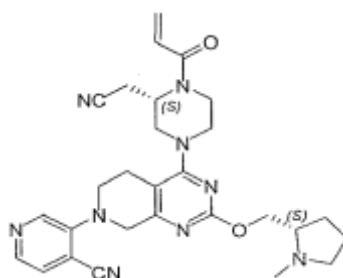
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,25–8,18 (m, 1H), 7,90–7,82 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,22–4,94 (m, 1H), 4,36 (td, *J* = 3,6, 10,4 Hz, 1H), 4,31–4,20 (m, 2H), 4,15–4,05 (m, 2H), 4,04–3,97 (m, 1H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,35 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,21–3,15 (m, 1H), 3,08–2,99 (m, 2H), 2,99–2,92 (m, 2H),

2,63–2,54 (m, 1H), 2,42–2,33 (m, 1H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,84–1,73 (m, 3H), 1,66 (br s, 4H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

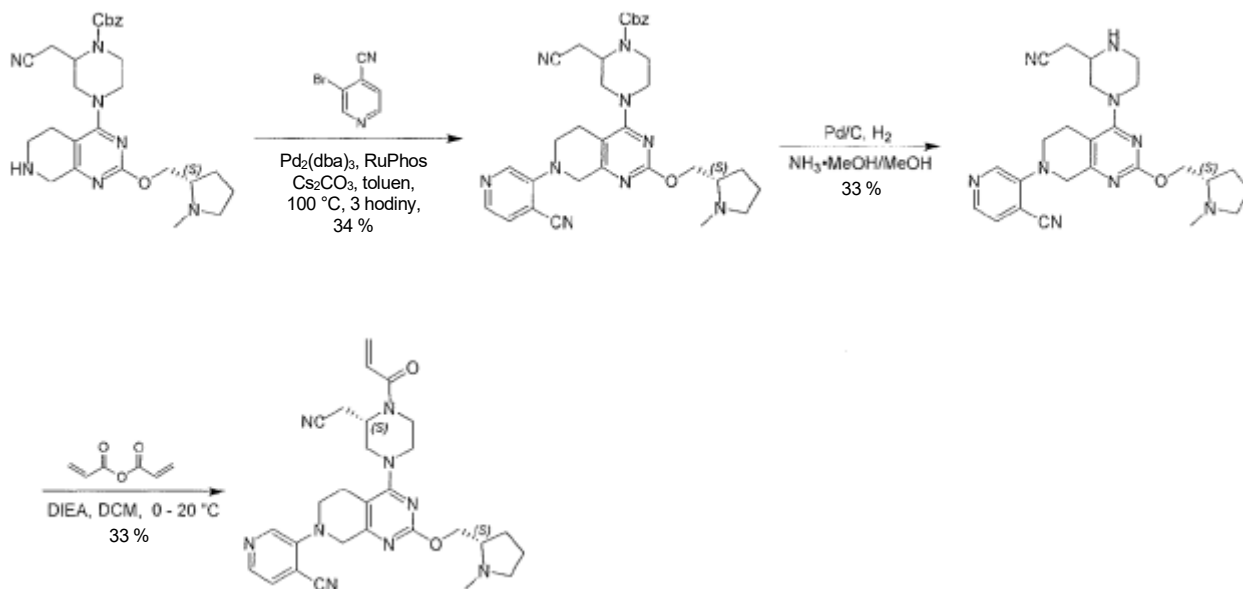
Krok D: 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-[2-*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (0,09 g, 129 umol, 1 eq) a TBAF (1,00 M v THF, 1,29 ml, 10 eq) v THF (0,10 ml) byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril], kolonová chromatografie (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/3) a prep-HPLC (kolona: Boston pH-lex 150*25 10 um; mobilní fáze: [voda (0,10% TFA) – ACN]; B%: 22 % – 52 %, 10 min a kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 47 % – 77 %, 12 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[4-[2-[[*(2R)*-1-(2-hydroxyethyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (23,9 mg, 41,0 umol, výtěžek 31,7 %, 99,7% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 582.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,25–8,18 (m, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,44–6,35 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,10–4,50 (m, 1H), 4,38–4,24 (m, 3H), 4,22–4,09 (m, 2H), 4,00 (br d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,73–3,57 (m, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,36 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,23–2,77 (m, 9H), 2,62 (td, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,38–2,26 (m, 1H), 2,05–1,99 (m, 1H), 1,90–1,73 (m, 3H).

Příklad 305



3-(4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-yl)isonikotinonitril



Krok A: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-kyano-3-pyridyl)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 791 umol, 1,0 eq) a 3-bromopyridin-4-karbonitrilu (289 mg, 1,58 mmol, 2,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (516 mg, 1,58 mmol, 2,0 eq), Pd₂(dba)₃ (72,4 mg, 79,1 umol, 0,1 eq) a RuPhos (73,8 mg, 158 umol, 0,2 eq); reakční směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 3 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (15 ml), poté extrahována EA (2 × 15,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, petrolether/ethylacetát=5/1 až petrolether/ethylacetát/methanol=5/1/0,1) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-kyano-3-pyridyl)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 266 umol, 34% výtěžek, 80,9% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 608.

Krok B: 3-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]pyridin-4-karbonitril. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-kyano-3-pyridyl)-2-[[2(S)-1-methylpyrrolidin-2-

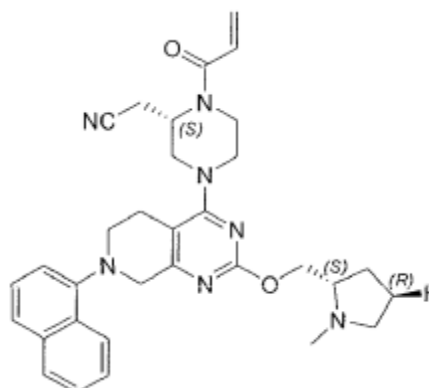
yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (170 mg, 226 umol, 1,0 eq) v MeOH (5,0 ml) byl přidán NH₃•MeOH (49,4 ug, 49,4 umol, 5,0 ml) a Pd/C (150 mg, 10% čistota); suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a přečištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce přefiltrována přes filtr Celite a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 30% MeCN ve vodě), získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté byl zkoncentrován, dokud nezůstalo žádné rozpouštědlo, k pevné látce byl poté přidán DCM (10,0 ml) a byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 h, pevná látka byla přefiltrována a filtrát byl koncentrován za vzniku 3-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]pyridin-4-karbonitrilu (35,0 mg, 73,9 umol, výtěžek 33 %, 100% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 474.

Krok C: 3-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]pyridine-4-karbonitril. Ke směsi 3-[4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]pyridin-4-karbonitrilu (35,0 mg, 73,9 umol, 1,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán DIEA (28,7 mg, 222 umol, 38,6 ul, 3,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (9,32 mg, 73,9 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (0,5 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((přístroj: ACSWH-GX-M; kolona: Gemini 150*25 5u; Podmínky: voda (0,04% NH₃•H₂O)-ACN; Začátek B:32; Konec B:56; Doba trvání gradientu (min): 10; 100%B Doba zadržení (min): 3; Průtoková rychlost (ml/min):100), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Byl získán produkt 3-[4-[3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]pyridin-4-karbonitril (PŘÍKLAD 305, 13,0 mg, 24,5 umol, výtěžek 33 %, 99,3% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 528.

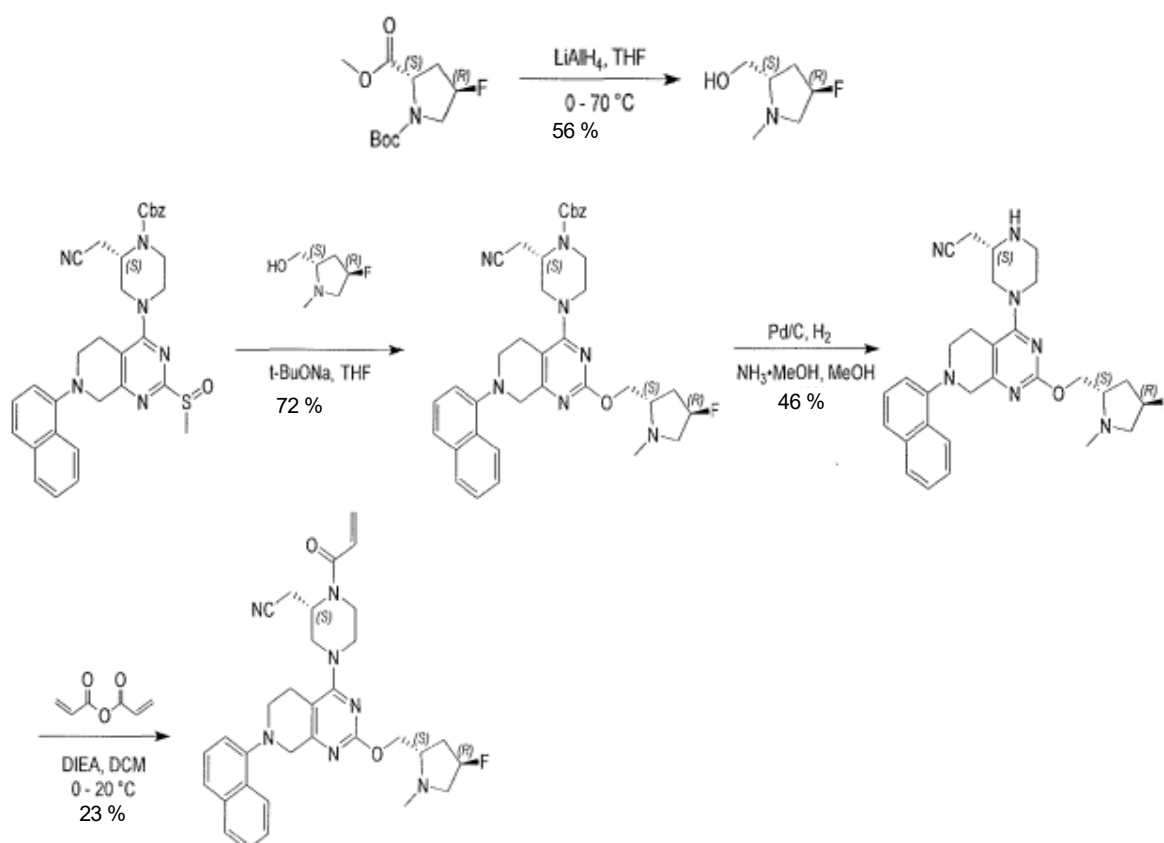
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,52 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,69–6,53 (m, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,85 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 5,19–5,01 (m, 1H), 4,48–4,36 (m, 3H), 4,27–4,08 (m, 2H), 4,07–3,81

(m, 3H), 3,78–3,33 (m, 3H), 3,23–2,99 (m, 3H), 2,97–2,83 (m, 2H), 2,81–2,61 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,40–2,27 (m, 1H), 2,16–1,99 (m, 1H), 1,95–1,76 (m, 3H).

Příklad 306



2-((*S*)-1-akryloyl-4-(2-(((*2S,4R*)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: [(*2S,4R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl] methanol. K roztoku 1-*tert*-butyl 2-methyl-(*2S,4R*)-4-fluoropyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (5,0 g, 20,2 mmol, 1,0 eq) v THF (100 ml) byl při teplotě 0 °C po částech přidán LiAlH₄ (1,53 g, 40,4 mmol,

2,0 eq). Poté, co byla reakční směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny v N₂, byla reakční směs zahřáta na teplotu 70 °C a míchána při teplotě 70 °C po dobu 2 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs zchlazena nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (4,5 ml), poté přefiltrována a filtrát byl koncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, petrolether/ethylacetát=5/1 až petrolether/ethylacetát/methanol=3/1/0,1) za vzniku [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (1,5 g, 11,3 mmol, výtěžek 56 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5,24–4,97 (m, 1H), 3,73 (dd, *J* = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 3,61–3,40 (m, 2H), 2,86–2,74 (m, 1H), 2,69 (ddd, *J* = 0,8, 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,61 (dd, *J* = 2,4, 12,0 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,18–1,98 (m, 2H).

Krok B: benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64 800 mg, 1,38 mmol, 1,0 eq) a [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (367 mg, 2,76 mmol, 2,0 eq) v toluenu (15,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (265 mg, 2,76 mmol, 2,0 eq) při teplotě 0 °C, reakce byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla k reakční směsi přidána voda (30 ml), poté byla reakční směs extrahována EA (2 × 15 ml), spojená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 30 ml), poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=5/1 až petrolether/ethylacetát/methanol=3/1/0,1) za vzniku benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (720 mg, 997 umol, 72% výtěžek, 90,0% čistota) jako světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 650.

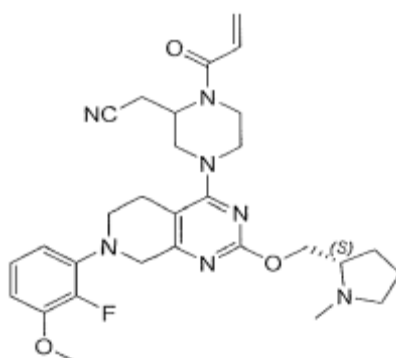
Krok C: 2-[(2*S*)-4-[2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (670 mg, 1,03 umol, 1,0 eq) v MeOH (15,0 ml) byl přidán NH₃•MeOH (1,03 mmol, 15,0 ml, 1,0 eq) a Pd/C (400 mg, 10% čistota); suspenze byla několikrát

odplyněna ve vakuu a přečištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení reakce byla reakce přefiltrována přes Celite a filtrát byl koncentrován za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (260 mg, 478 umol, výtěžek 46 %, 94,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 516.

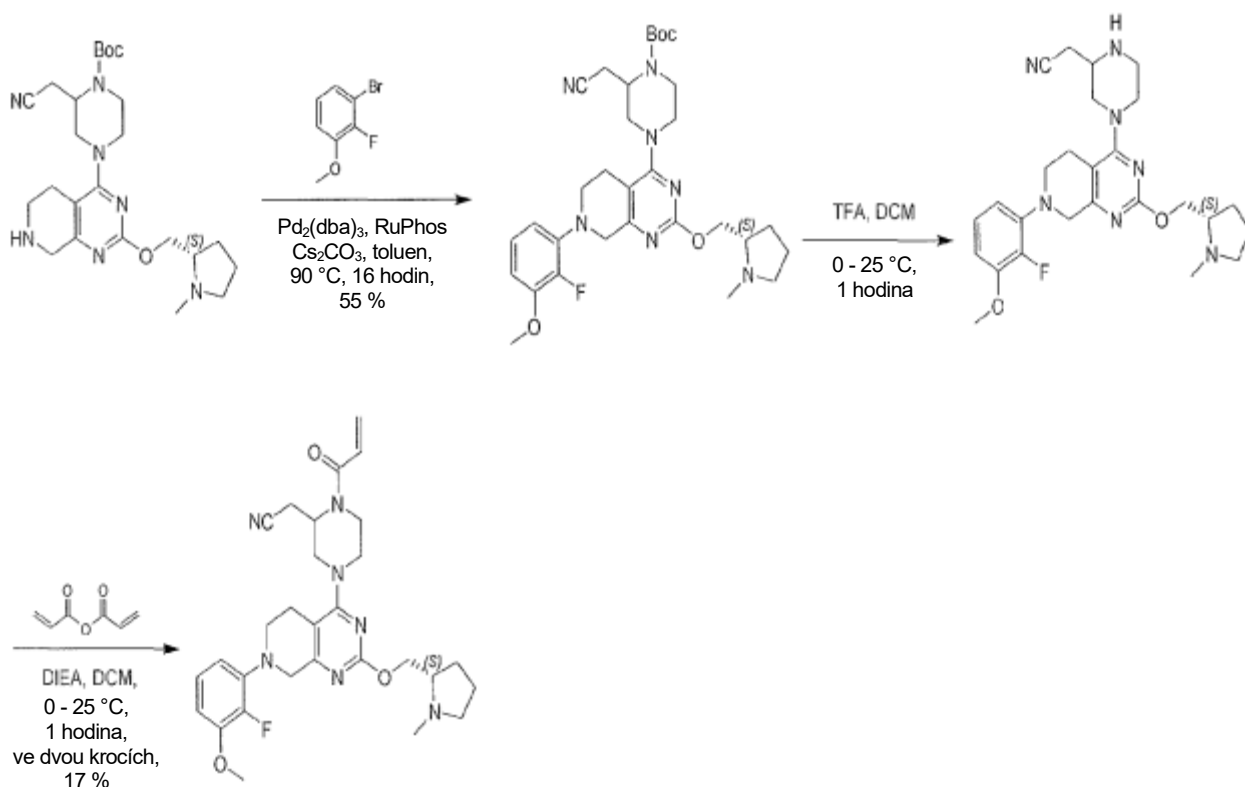
Krok D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (260 mg, 504 umol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán DIEA (196 mg, 1,51 mmol, 263 ul, 3,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (63,6 mg, 504 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((přístroj: ACSWH-GX-H; kolona: Gemini 150*25 5u; Podmínky: voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN; Začátek B:42; Konec B:72; Doba trvání gradientu (min): 12; 100%B Doba zadržení (min): 1,8; Průtoková rychlost (ml/min): 25), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Byl získán produkt 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 306, 65,6 mg, 115 umol, výtěžek 23 %, 99,8% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 570.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,27–8,17 (m, 1H), 7,92–7,84 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56–7,49 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,68–6,56 (m, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,86 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,30–4,99 (m, 2H), 4,45 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,35–4,21 (m, 3H), 4,15 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,03 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,70–2,72 (m, 11H), 2,68–2,56 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,41–2,27 (m, 1H), 2,10–1,90 (m, 1H).

Příklad 307



2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs tert-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 300 mg, 636 μmol , 1,00 eq), 1-bromo-2-fluoro-3-methoxy-benzenu (261 mg, 1,27 mmol, 2,00 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117 mg, 127 μmol , 0,20 eq), RuPhos

(89,1 mg, 191 umol, 0,30 eq) a Cs_2CO_3 (622 mg, 1,91 mmol, 3,00 eq) v toluenu (30 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin pod atmosférou N_2 . K reakční směsi byla přidána H_2O (200 ml) a ethylacetát (250 ml). Oddělená organická fáze byla promyta solným roztokem (1 × 200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 a extrahovány ethylacetátem (100 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byl získán *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (210 mg, 353 umol, výtěžek 55,4 %, 100% čistota) ve formě nažloutlé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 596.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,00 (dt, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,74–6,56 (m, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,44–4,34 (m, 1H), 4,28–4,10 (m, 3H), 4,01 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 4H), 3,56–3,40 (m, 1H), 3,25 (br dd, J = 3,6, 13,6 Hz, 2H), 3,12 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,98 (dt, J = 2,8, 12,4 Hz, 1H), 2,89–2,63 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,21–2,06 (m, 3H), 1,90–1,68 (m, 3H), 1,60–1,42 (m, 9H).

Krok B: 2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

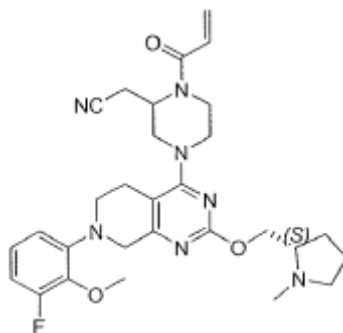
K roztoku *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 168 umol, 1,00 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (1,63 g, 14,3 mmol, 1,06 ml, 85,0 eq) při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny a poté byla koncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (210 mg, surový, TFA) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 496.

Krok C: 2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu

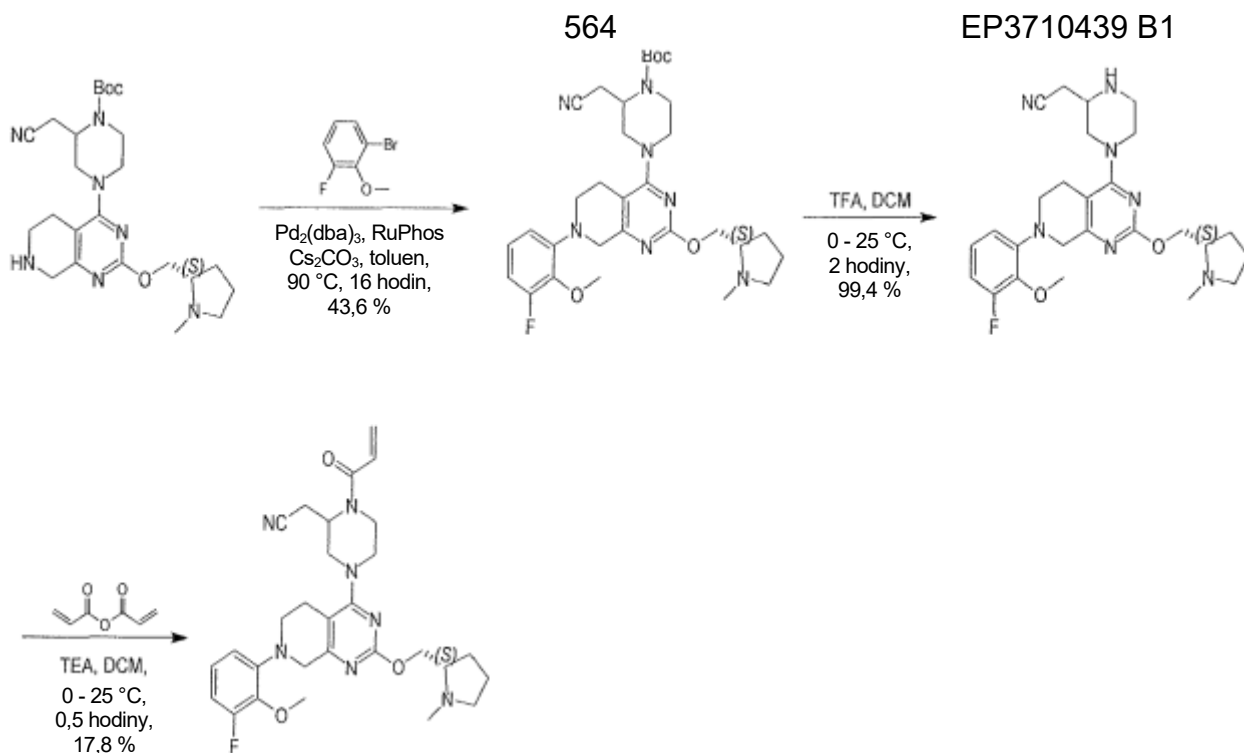
(102 mg, surový, TFA) a DIEA (216 mg, 1,67 mmol, 291 ul) v DCM (3 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (16,9 mg, 134 umol) při teplotě 0 °C. Po 1 hodině míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (5 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH₂Cl₂ (2 × 25 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 38 % – 68 %, 12 min). 2-[4-[7-(2-fluoro-3-methoxy-fenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 307, 7,47 mg, 13,6 umol, výtěžek ve dvou krocích 17 %, 100% čistota) byl získán jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 550.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,07–6,95 (m, 1H), 6,74–6,51 (m, 3H), 6,45–6,34 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,8, 10,5 Hz, 1H), 4,31–4,12 (m, 3H), 4,07 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,03–3,82 (m, 5H), 3,68–3,44 (m, 2H), 3,39–3,21 (m, 2H), 3,10 (br t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 2,95–2,61 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,92–1,62 (m, 3H).

Příklad 308



2-(1-akryloyl-4-(7-(3-fluoro-2-methoxyfenyl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs terc-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 300 mg, 636 μmol , 1 eq), 1-bromo-3-fluoro-2-methoxy-benzenu (261 mg, 1,27 mmol, 2 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (117 mg, 127 μmol , 0,2 eq), RuPhos (89,1 mg, 191 μmol , 0,3 eq) a Cs_2CO_3 (622 mg, 1,91 mmol, 3 eq) v toluenu (30 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin pod atmosférou N_2 . K reakční směsi byly přidány H_2O (200 ml) a ethylacetát (250 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 a extrahovány ethylacetátem (1 \times 100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina terc-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (170 mg, 277 μmol , výtěžek 43,6 %, 97,1% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 596.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 6,96 (dt, J = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 6,83–6,69 (m, 1H), 6,83–6,68 (m, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,39 (dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,31–4,14 (m, 3H), 4,04 (br d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 0,8 Hz, 4H), 3,62–3,47 (m, 1H), 3,26 (br dd, J = 4,0, 13,6 Hz, 2H), 3,12 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,99 (dt, J = 2,8, 12,0 Hz, 1H), 2,88–2,64 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,36–2,24 (m, 1H), 2,22–2,07 (m, 2H), 1,94–1,64 (m, 3H), 1,56–1,46 (m, 9H).

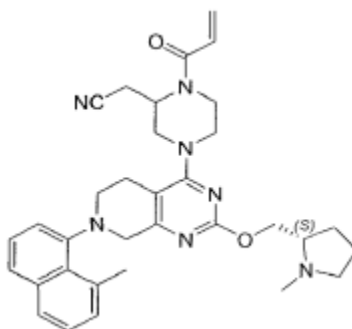
Krok B: 2-[4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl 2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (170 mg, 285 μmol , 1 eq) v DCM (2,50 ml) byla přidána TFA (651 mg, 5,71 mmol, 423 μl , 20 eq) v jedné dávce při teplotě 0 °C v N_2 . Po 2 hodinách míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. Byla získána sloučenina 2-[4-[7-(3-fluoro-2-methoxyfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (173 mg, 284 μmol , výtěžek 99,4 %, TFA) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 496.

Krok C: 2-[4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (173 mg, 284 μmol , 1 eq, TFA) a prop-2-enoylprop-2-enoátu (35,8 mg, 284 μmol , 1 eq) v DCM (3 ml) byl přidán TEA (144 mg, 1,42 mmol, 198 μl , 5 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N_2 . Po 0,5 h míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (1,5 ml) při teplotě 0 °C a poté zředěna vodou (2 ml) a extrahována pomocí DCM (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (15 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , petrolether/ethylacetát = 100/1 až MeOH/EA = 1/2). Požadované frakce byly jímány a koncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl poté přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150 \times 25 mm \times 10 μm ; mobilní fáze: [voda

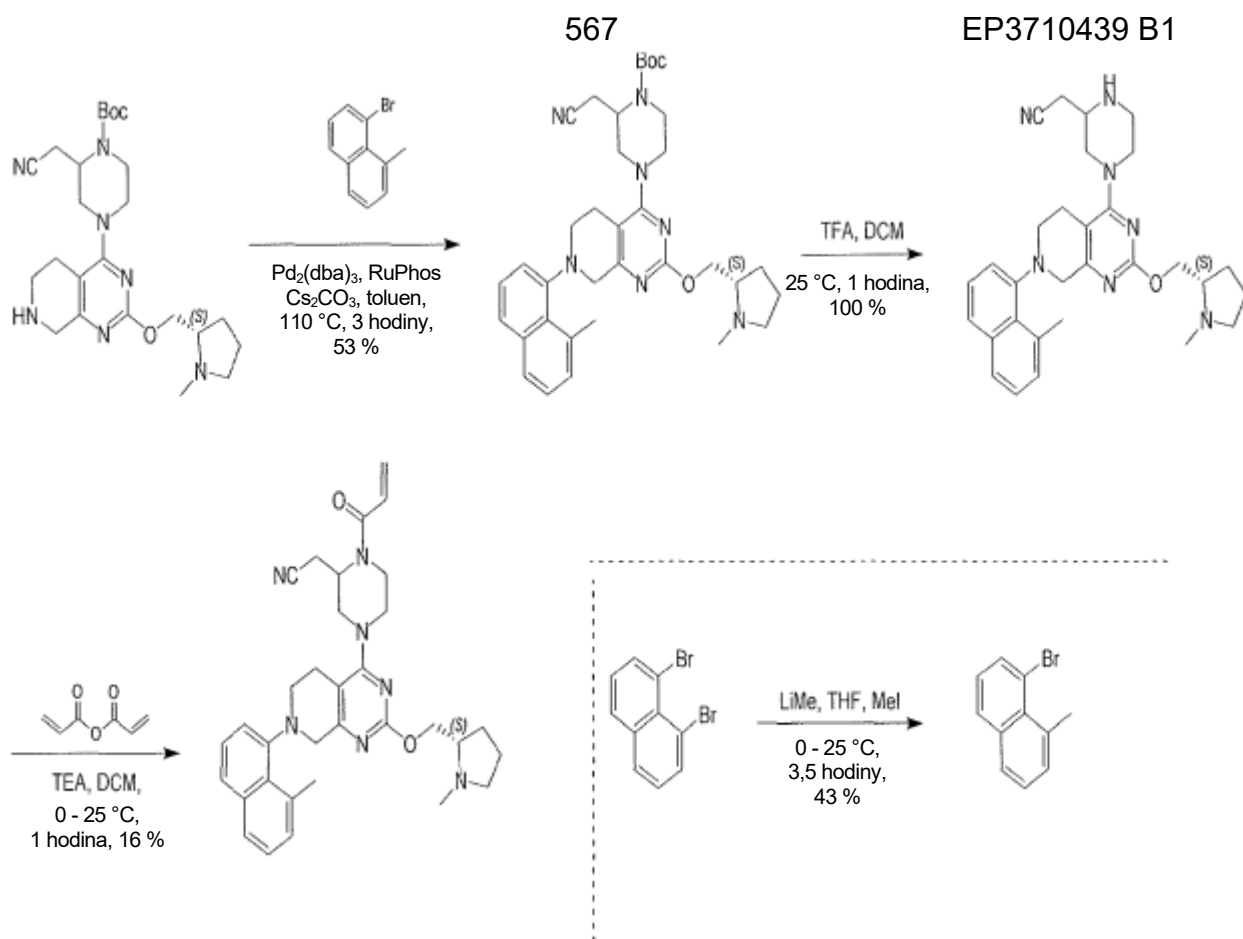
(0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[4-[7-(3-fluoro-2-methoxy-fenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 308, 28,2 mg, 50,4 umol, výtěžek 17,8 %, 98,1% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 550.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 6,97 (dt, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 6,83–6,76 (m, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,40 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,83 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,39 (br dd, J = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,30–4,18 (m, 2H), 4,18–4,06 (m, 2H), 4,04–3,96 (m, 1H), 3,95 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 3,73–3,46 (m, 2H), 3,38–3,22 (m, 2H), 3,16–2,99 (m, 2H), 2,96–2,59 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,36–2,22 (m, 1H), 2,16–1,98 (m, 1H), 1,94–1,68 (m, 3H).

Příklad 309



2-(1-akryloyl-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitril



Vložení: 1-bromo-8-methyl-naftalen. K roztoku 1,8-dibromonaftalenu (1 g, 3,50 mmol, 1 eq) v THF (20 ml) byl při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po kapkách přidán MeLi (1,6 M v diethyletheru, 2,62 ml, 1,2 eq). Po 30 minutách míchání při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ byl po kapkách přidán jodmethan (3,38 g, 23,8 mmol, 1,48 ml, 6,81 eq). Směs byla zahřáta na teplotu $25\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána další 3 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 45 % – 70 %, 28 min; 40 % min). 1-bromo-8-methyl-naftalen (340 mg, 1,49 mmol, výtěžek 43 %, 97% čistota) byl po lyofilizaci získán jako žlutá pevná látka.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) $\delta = 7,75$ (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), $7,69$ (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H), $7,66\text{--}7,59$ (m, 1H), $7,30\text{--}7,22$ (m, 2H), $7,13$ (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), $3,05$ (s, 3H).

Krok A: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs 1-bromo-8-methyl-naftalenu (122 mg, 551 umol, 1,3 eq), *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 200 mg, 424 umol, 1 eq), Cs₂CO₃ (345 mg, 1,06 mmol, 2,5 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (77,7 mg, 84,8 umol, 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 224 umol, výtěžek 53 %, čistota 98 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 612.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,60 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 8,0, 16,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,16 (m, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,30–4,16 (m, 2H), 4,10–3,71 (m, 4H), 3,58–3,45 (m, 1H), 3,43–3,25 (m, 1H), 3,23–3,04 (m, 4H), 3,03–2,85 (m, 5H), 2,83–2,55 (m, 4H), 2,49 (br s, 3H), 2,40–2,20 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,92–1,71 (m, 2H), 1,55–1,44 (m, 9H).

Krok B: 2-[4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (110 mg, 179 umol, 1 eq) v DCM (200 ul) byla přidána TFA (307 mg, 2,70 mmol, 199 ul, 15 eq). Poté, co byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (112 mg, 179 umol, výtěžek 100 %, TFA) ve formě žlutého oleje a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

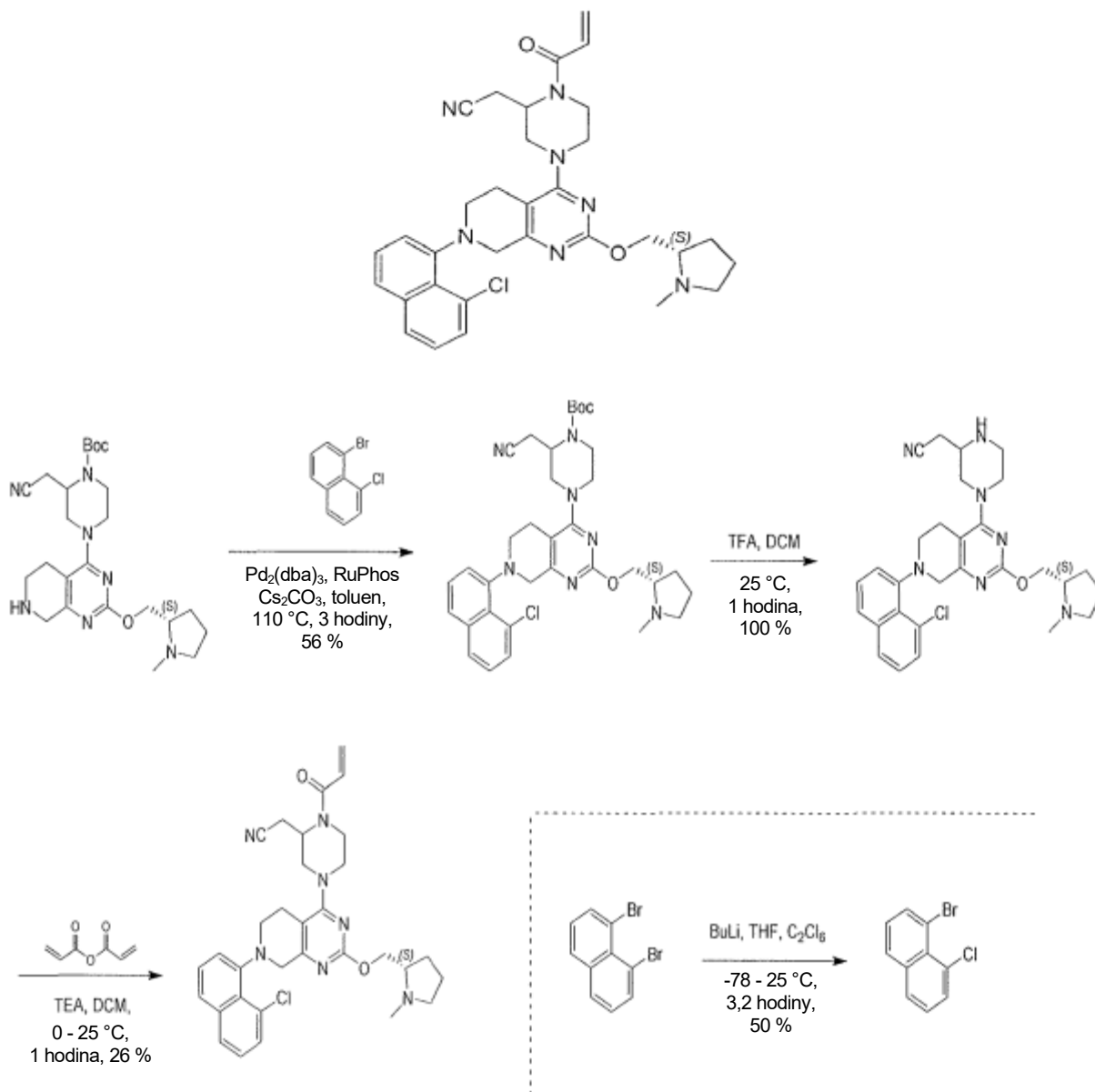
Krok C: 2-[4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (112 mg, 179 umol, 1 eq, TFA) v DCM (2 ml) byl přidán TEA (181 mg, 1,79 mmol, 249 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Poté byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (18,1 mg, 143 umol, 0,8 eq) v DCM (1 ml). Výsledná směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodným roztokem nasyceným NaHCO₃ (1 ml), zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 10/1 až 1/3) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 55 % – 85 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 309, 16,2 mg, 28,4 umol, výtěžek 16 %, 99% čistota) byla po lyofilizaci získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

Podmínky SFC: „OJ-3S_5_5_40_3ML kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: ethanol (0,05 % DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,70 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 6,68–6,52 (m *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,46–6,35 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,41–4,33 (m, 1H), 4,32–4,21 (m, 1H), 4,20–4,04 (m, 3H), 4,03–3,82 (m, 2H), 3,85–3,67 (m, 1H), 3,61–3,33 (m, 2H), 3,24–2,99 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,87–2,77 (m, 1H), 2,71–2,59 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,34–2,20 (m, 1H), 2,13–1,98 (m, 1H), 1,85–1,74 (m, 3H).

Příklad 310

2-(1-akryloyl-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Vložení: 1-bromo-8-chloronaftalen. K roztoku perchloretanu (1,66 g, 6,99 mmol, 792 ul, 1 eq) v THF (30 ml) byl po kapkách přidán *n*-BuLi (2,5 M v hexanu, 4,20 ml, 1,5 eq) při teplotě -78°C . Po dalších 10 minutách míchání při teplotě -78°C byl přidán 1,8-dibromonaftalen (2 g, 6,99 mmol, 1 eq) v THF (10 ml). Směs byla zahřata na teplotu 25°C a míchána 3 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány

a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 41 ACN% – 71 ACN%, 30 min; 50 % min). Směs byla upravena na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku 1-bromo-8-chloronaftalen (850 mg, 3,52 mmol, výtěžek 50 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,92 (dd, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,80 (ddd, *J* = 0,8, 8,0, 12,4 Hz, 2H), 7,67 (dd, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32–7,25 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H).

Krok A: terc-butyl-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs 1-bromo-8-chloro-naftalenu (133 mg, 551 umol, 1,3 eq), *terc*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 424 umol, 1 eq), Cs₂CO₃ (345 mg, 1,06 mmol, 2,5 eq), RuPhos (39,6 mg, 84,8 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (77,7 mg, 84,8 umol, 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina *terc*-butyl 4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (150 mg, 237 umol, výtěžek 56%, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–

7,17 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,51–4,33 (m, 2H), 4,22–4,15 (m, 1H), 4,10–3,77 (m, 4H), 3,57 (br s, 1H), 3,41–3,01 (m, 6H), 3,01–2,86 (m, 1H), 2,85–2,63 (m, 3H), 2,62–2,43 (m, 4H), 2,31 (br s, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,78 (br s, 2H), 1,52 (s, 9H).

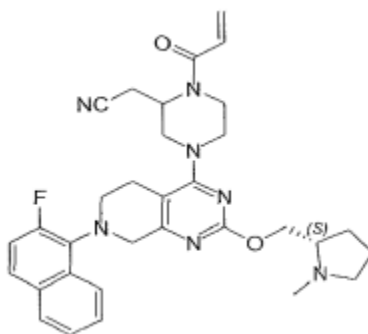
Krok B: 2-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 237 umol, 1 eq) v DCM (200 ul) byla přidána TFA (405 mg, 3,56 mmol, 263 ul, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (153 mg, 236 umol, výtěžek 100 %, TFA) ve formě žlutého oleje a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 532.

Krok C: 2-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (153 mg, 237 umol, 1 eq, TFA) v DCM (2 ml) byl přidán TEA (239 mg, 2,37 mmol, 329 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (23,9 mg, 189 umol, 0,8 eq) v DCM (1 ml). Výsledná směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodným roztokem nasyceným NaHCO₃ (1 ml) a zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 52 % – 82 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 310, 37 mg, 61,2 umol, výtěžek 26 %, 97% čistota) byla získána po lyofilizaci jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 586.

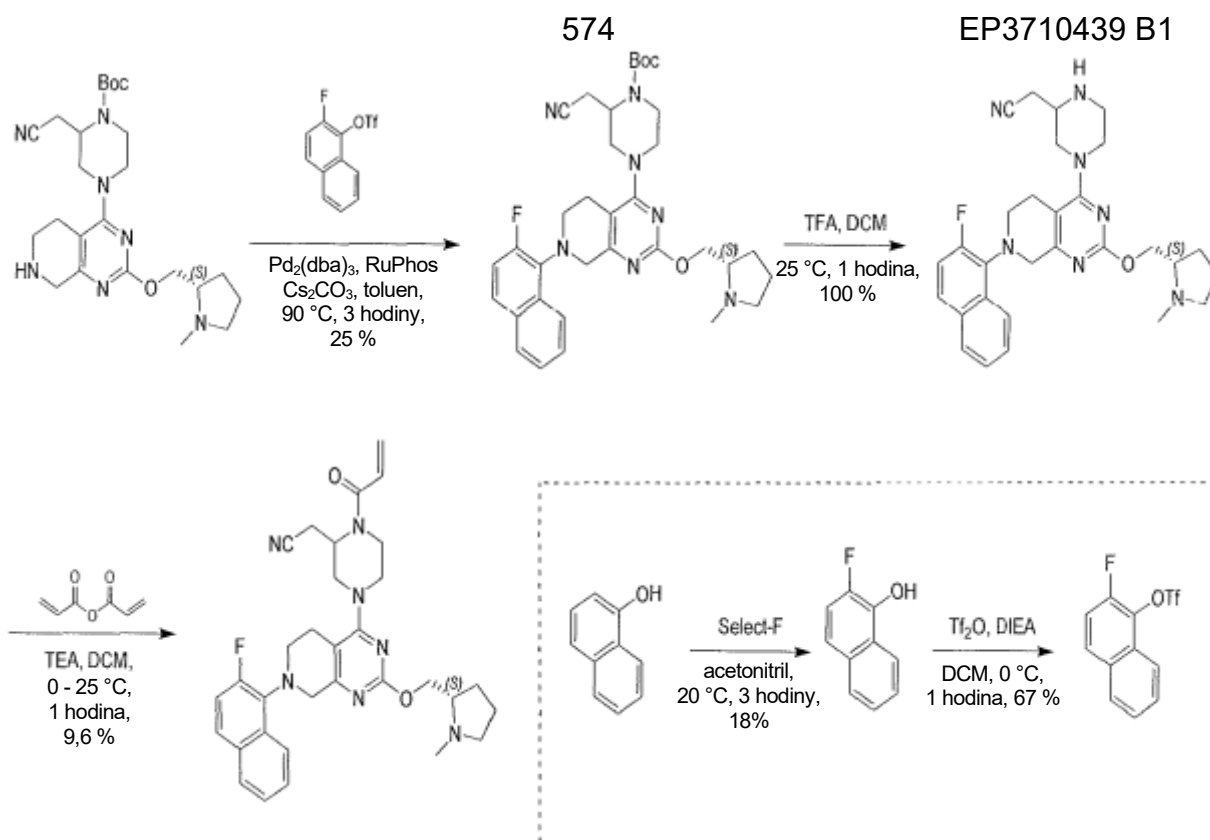
Podmínky SFC: „AD-3S_4_40_3ML kolona: Chiralpak AD-3 100×4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% iso-propanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,45–6,35 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,84–4,25 (m, 3H), 4,22–3,72 (m, 5H), 3,71–3,53 (m, 1H), 3,50–3,34 (m, 1H), 3,32–2,96 (m, 5H), 2,91–2,76 (m, 1H), 2,70–2,52 (m, 21H), 2,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,33–2,20 (m, 1H), 2,13–1,96 (m, 1H), 1,86–1,72 (m, 3H).

Příklad 311



2-(1-akryloyl-4-(7-(2-fluoronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok 1: 2-fluoronaftalen-1-ol. K roztoku naftalen-1-olu (2 g, 13,9 mmol, 5,00 ml, 1 eq) v CH₃CN (50 ml) byl přidán Select-F (4,91 g, 13,9 mmol, 1 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 3 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE/EA = 3/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Sloučenina 2-fluoronaftalen-1-ol (400 mg, 2,44 mmol, výtěžek 18 %, 99% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,21 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 5,2, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,58 (br s, 1H).

Krok 2: (2-fluoro-1-naftyl)trifluormetansulfonát. K roztoku 2-fluoronaftalen-1-ol (400 mg, 2,47 mmol, 1 eq) v DCM (10 ml) byl přidán Tf₂O (765 mg, 2,71 mmol, 448 ul, 1,1 eq) a DIEA (637 mg, 4,93 mmol, 859 ul, 2 eq) při teplotě 0 °C. Po 1 hodině

míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta vodou (20 ml × 3). Spojená organická vrstva byla promyta solným roztokem (20 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 3/1). Sloučenina (2-fluoro-1-naftyl)trifluorometansulfonát (500 mg, 1,65 mmol, výtěžek 67 %, 97% čistota) byla získána jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,95–7,85 (m, 2H), 7,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62–7,54 (m, 1H), 7,41 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H).

Krok A: *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs (2-fluoro-1-naftyl)trifluorometansulfonátu (243 mg, 827 umol, 1,3 eq), *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 636 umol, 1 eq), Cs₂CO₃ (518 mg, 1,59 mmol, 2,5 eq), RuPhos (59,4 mg, 127 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (116 mg, 127 umol, 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (100 mg, 155 umol, výtěžek 25%, 96% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 616.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,33 (br s, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,76 Hz, 1H), 7,75–7,64 (m, 1H), 7,57–7,41 (m, 2H), 7,25–7,21 (m, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,47–4,16 (m, 4H), 4,13–3,82 (m, 4H), 3,61–3,25 (m, 3H), 3,20–2,90 (m, 4H), 2,81–2,56 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,38–2,19 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,88–1,69 (m, 2H), 1,53 (s, 9H).

Krok B: 2-[4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 162 umol, 1 eq) v DCM (200 ul) byla přidána TFA (278 mg, 2,44 mmol, 180 ul, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (102 mg, 162 umol, výtěžek 100 %, TFA) ve formě žlutého oleje a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

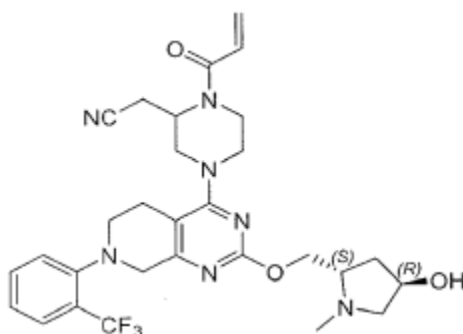
Krok C: 2-[4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (102 mg, 197 umol, 1 eq, TFA) v DCM (2 ml) byl přidán TEA (200 mg, 1,98 mmol, 275 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (19,9 mg, 158 umol, 0,8 eq) v DCM (1 ml). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny byla reakční směs zklidněna vodným roztokem nasyceným NaHCO₃ (1 ml) a zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 52 % – 82 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[4-[7-(2-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 311, 11 mg, 18,9 umol, výtěžek 9,6 %, 98% čistota) byla získána po lyofilizaci jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

Podmínky SFC: „OD-3S_3_40_3MI, kolona: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

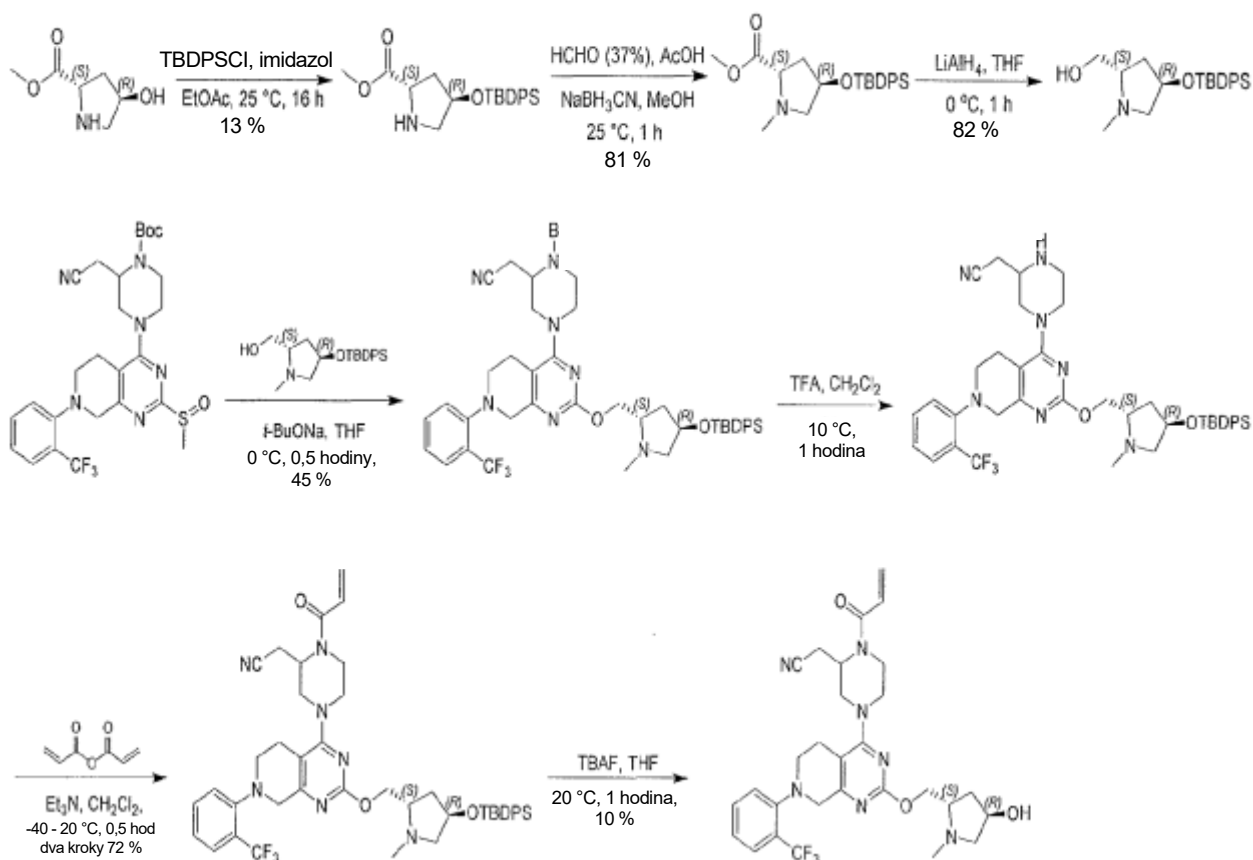
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,34 (br s, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 4,4, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H),

7,29–7,25 (m, 1H), 6,65–6,50 (m, $J = 10,5$ Hz, 1H), 6,40 (dd, $J = 1,2, 16,8$ Hz, 1H), 5,84 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,43–3,85 (m, 7H), 3,81–3,30 (m, 3H), 3,24–2,95 (m, 3H), 2,94–2,56 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,36–2,20 (m, 1H), 2,13–1,97 (m, 1H), 1,93–1,75 (m, 3H).

Příklad 312



2-[4-[2-[[2-(*S*,4*R*)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: methyl-(2*S*,4*R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxypyrrolidin-2-karboxylát. K roztoku methyl-(2*S*,4*R*)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylátu (10 g, 55,1 mmol, 1 eq, HCl) v ethylacetátu (10 ml) byly přidány imidazol (7,50 g, 110 mmol, 2 eq) a TBDPSCI (16,7 g, 60,6 mmol, 15,6 ml, 1,1 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 16 hodin. Precipitát byl odfiltrován. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku a zbytek byl rozpuštěn pomocí ethylacetátu (200 ml) a vody (100 ml). Organická fáze byla promyta solným roztokem (1 × 100 ml), vysušena nad síranem hořečnatým, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 10/1 až 1/1). Požadované frakce byly jímány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku methyl-(2*S*,4*R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxypyrrolidin-2-karboxylátu (2,9 g, 7,41 mmol, výtěžek 13 %, 98% čistota) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 384.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,64 (dt, *J* = 1,2, 7,2 Hz, 4H), 7,47–7,35 (m, 6H), 4,40 (td, *J* = 2,4, 4,8 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,03–2,96 (m, 1H), 2,96–2,89 (m, 1H), 2,17–2,07 (m, 1H), 1,84–1,77 (m, 1H), 1,07 (s, 9H).

Krok B: methyl(2*S*,4*R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylát. K roztoku methyl-(2*S*,4*R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxypyrrolidin-2-karboxylátu (2,7 g, 7,04 mmol, 1 eq) a formaldehydu (37% vodný roztok, 2,86 g, 35,2 mmol, 2,62 ml, 5 eq) v MeOH (20 ml) byl přidán CH₃COOH (423 mg, 7,04 mmol, 403 ul, 1 eq) a NaBH₃CN (1,77 g, 28,2 mmol, 4 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hod. Směs byla zředěna ethylacetátem (200 ml) a promyta vodou (2 × 100 ml) a solným roztokem (1 × 100 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 20/1 až 3/1). Požadované frakce byly jímány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku methyl(2*S*,4*R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylátu (2,4 g, 5,71 mmol, výtěžek 81 %, 94,6% čistota) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 398.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,63 (ddd, *J* = 1,2, 4,0, 7,6 Hz, 4H), 7,46–7,32 (m, 6H), 4,47–4,39 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, *J* = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,43–2,40 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,23–2,00 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Krok C: [(2S, 4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku methyl-(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylátu (2,20 g, 5,53 mmol, 1,00 eq) v THF (40 ml) byl při teplotě 0 °C přidán LiAlH₄ (840 mg, 22,1 mmol, 4,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zchlazena vodou (1,00 ml), roztokem hydroxidu sodného (15,0 %, 2,00 ml) a vodou (3,00 ml). Precipitát byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku [(2S, 4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (1,70 g, 4,55 mmol, výtěžek 82 %) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 370.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,68–7,61 (m, 4H), 7,46–7,35 (m, 6H), 4,35–4,26 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 3,2, 10,8 Hz, 1H), 3,34 (dd, *J* = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 3,14 (dd, *J* = 5,6, 10,0 Hz, 1H), 2,78–2,70 (m, 1H), 2,43 (dd, *J* = 6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,02–1,93 (m, 1H), 1,92–1,84 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

Krok D: *tert*-butyl-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, 531 umol, 1,00 eq) a [(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (295 mg, 797 umol, 1,50 eq) v THF (5 ml) byl přidán t-BuONa (102 mg, 1,06 mmol, 2,00 eq) při teplotě 0 °C. Po 0,5 h míchání při teplotě 0 °C byla směs upravena na pH = 7 roztokem HCl (1,00 M, 0,40 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 1/3) za vzniku *tert*-butyl-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,22 g, 238 umol, výtěžek 45 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 870.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,68 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66–7,61 (m, 4H), 7,57 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44–7,34 (m, 7H), 7,33–7,28 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,45–4,28 (m, 2H), 4,09–3,95 (m, 4H), 3,87 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,28–3,15 (m,

4H), 3,10 (ddd, $J = 3,6, 7,2, 12,0$ Hz, 2H), 3,02–2,93 (m, 1H), 2,88–2,67 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,45–2,34 (m, 2H), 2,14–2,07 (m, 1H), 1,94–1,80 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

Krok E: 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,08 g, 91,9 μ mol, 1,00 eq) a TFA (157 mg, 1,38 mmol, 102 μ l, 15,0 eq) v dichlormethanu (150 μ l) byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla koncentrována ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (81,3 mg, surový, TFA) jako žlutého oleje a použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 770.

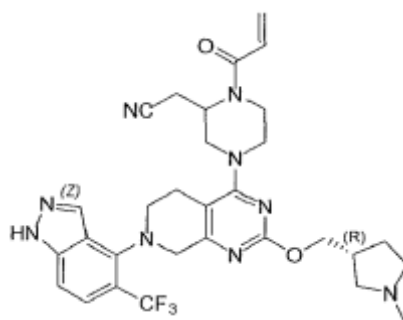
Krok F: 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,08 g, surový, TFA) a Et₃N (91,6 mg, 905 μ mol, 125,96 μ l) v dichlormetanu (2,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (11,4 mg, 90,5 μ mol) při teplotě -40 °C. Po míchání při teplotě 20 °C po dobu 0,5 h byla směs zchlazena vodou (0,20 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10). Požadované frakce byly jímány a koncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,06 g, 65,5 μ mol, výtěžek ve dvou krocích 72 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M/2+1]: 412.

Krok G: 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

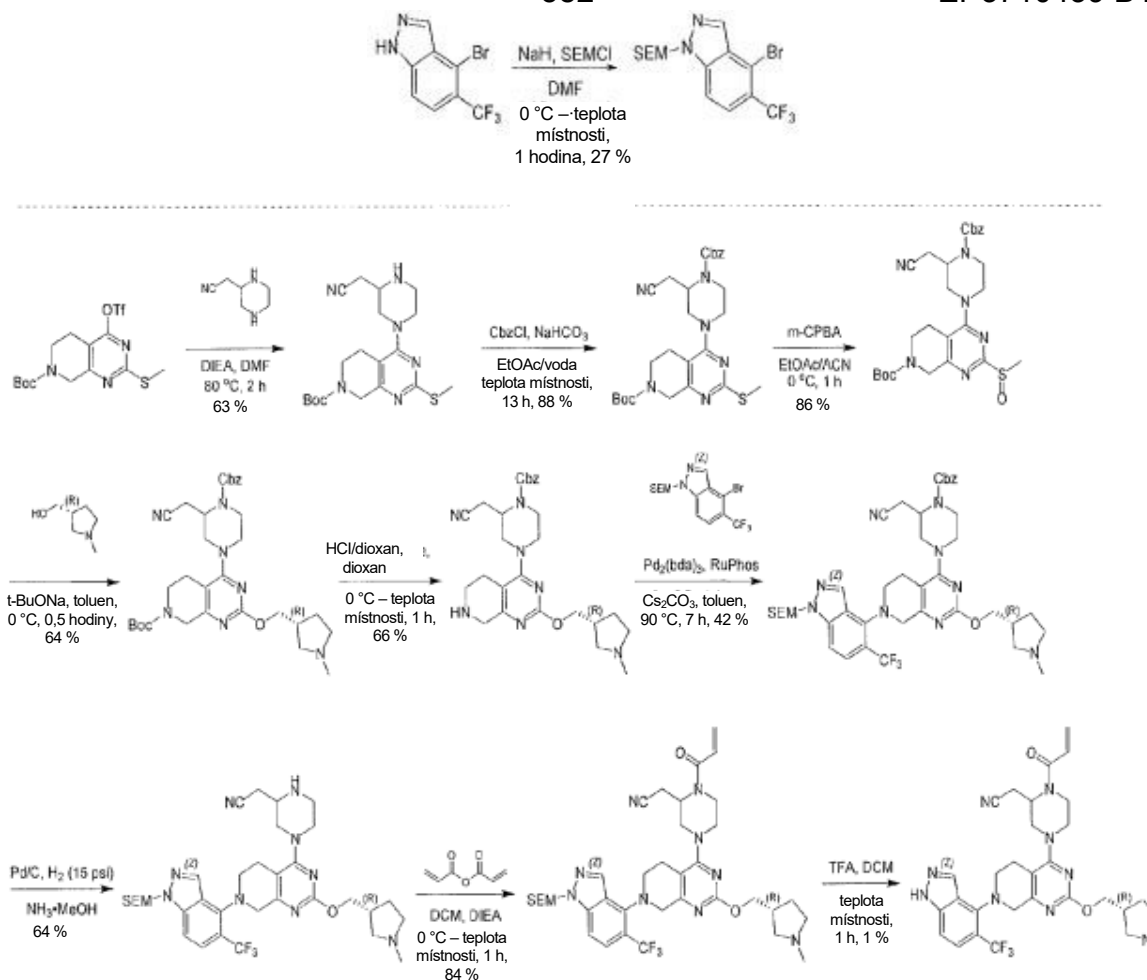
d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,05 g, 60,7 umol, 1,00 eq) a TBAF (1,00 M, 607 ul, 10,0 eq) v THF (0,50 ml) byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, ethylacetát/methanol = 3/1) a na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (FA, 0,10 %)/acetonitril], poté byl dále přečištěn prep-HPLC, kolona: Boston pH-lex 150*25 10 um; mobilní fáze: [voda (0,10 %, TFA) – ACN]; B%: 31 % – 61 %, 10 min a kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)- ACN]; B%: 42 % – 72 %, 12 min. Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl) fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 312, 3,70 mg, 6,30 umol, výtěžek 10 %, 99,7% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 586.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,57 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,49–4,42 (m, 1H), 4,37 (ddd, *J* = 3,2, 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,25–4,17 (m, 1H), 4,15–4,06 (m, 3H), 3,97 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,60 (br s, 1H), 3,43 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 3,33 (br s, 1H), 3,23–3,16 (m, 1H), 3,15–3,06 (m, 2H), 3,04–2,89 (m, 3H), 2,88–2,66 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 2,13–1,93 (m, 2H).

Příklad 313



2-[4-[2-[[[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: 2-[[4-bromo-5-(trifluoromethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silan. K roztoku 4-bromo-5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol (1 g, 3,77 mmol, 1 eq) v DMF (45 ml) byl přidán NaH (181 mg, 4,53 mmol, 60,0% čistota, 1,2 eq) při teplotě 0 °C. Po 1 hodině míchání při teplotě 0 °C byl po kapkách přidán roztok SEM-Cl (818 mg, 4,91 mmol, 868 ul, 1,3 eq) v DMF (15 ml). Směs byla zahřáta na teplotu 20 °C a míchána 1 hodinu. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (50 ml), zředěna vodou (100 ml) a poté extrahována ethylacetátem (2 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 100 : 1) za vzniku 2-[[4-bromo-5-(trifluoromethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (430 mg, 1,03 mmol, výtěžek 27,4 %, čistota 95,0 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,18 (s, 1H), 7,74–7,66 (m, 1H), 7,63–7,56 (m, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,59–3,49 (m, 2H), 0,93–0,86 (m, 2H), -0,01 – -0,08 (m, 9H).

Krok B: *tert*-butyl-4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-2-methylsulfanyl-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-karboxylátu (3,59 g, 8,36 mmol, 1 eq), 2-piperazin-2-ylacetonitrilu (meziprodukt 62, 1,99 g, 10,0 mmol, 1,2 eq, 2HCl) v DMF (30 ml) byl přidán DIEA (2,16 g, 16,7 mmol, 2,91 ml, 2 eq), poté byla směs zahřívána na teplotu 80 °C a míchána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Do směsi byla přidána voda (80 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (20 ml) a extrahována pomocí EtOAc (5 × 60 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (80 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 40 %) za vzniku *tert*-butyl-4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-karboxylátu (2,37 g, 5,27 mmol, výtěžek 63,1 %, čistota 90,0 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 405.

Krok C: *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-karboxylátu (2,37 g, 5,86 mmol, 1 eq), NaHCO₃ (1,48 g, 17,6 mmol, 684 ul, 3 eq) v EtOAc (30 ml) a vodě (15 ml) byl po kapkách přidán CbzCl (2,00 g, 11,7 mmol, 1,67 ml, 2 eq), poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 13 hodin. Směs byla zředěna EtOAc (15 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 15 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (15 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc=20 : 1~0 : 1) za vzniku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (2,91 g, 5,13 mmol, výtěžek 87,6 %, čistota 95,0 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 539.

Krok D: *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidine-7-karboxylátu (2,91 g, 5,40 mmol, 1 eq), v EtOAc (60 ml) a ACN (20 ml) byl přidán *m*-CPBA (1,10 g, 5,40 mmol, 85,0% čistota, 1 eq) při

teplotě 0 °C, poté byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným Na₂S₂O₃ (30 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí EtOAc (50 ml). Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% NH₃•H₂O) = 62 %) za vzniku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (2,65 g, 4,73 mmol, výtěžek 87,6 %, čistota 99,0 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+11]: 555.

Krok E: *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (2,2 g, 3,97 mmol, 1 eq), [*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanol (914 mg, 7,93 mmol, 2 eq) v toluenu (44 ml) byl přidán t-BuONa (572 mg, 5,95 mmol, 1,5 eq) při teplotě 0 °C, poté byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (15 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 45 %) za vzniku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (1,64 g, 2,52 mmol, výtěžek 63,5 %, čistota 93,0 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 605.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,44–7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,71–4,54 (m, 2H), 4,35 (br d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,24–4,16 (m, 2H), 4,11–3,92 (m, 2H), 3,79 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,28 (br d, *J* = 12,8 Hz, 3H), 2,98 (dt, *J* = 3,2, 12,4 Hz, 1H), 2,87–2,44 (m, 8H), 2,36 (s, 3H), 2,12–2,06 (m, 1H), 1,87 (br s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Krok F: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (1,64 g, 2,71 mmol, 1 eq) v dioxanu (30 ml) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 30 ml,

44,32 eq) při teplotě 0 °C, poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 35,5 %) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,95 g, 1,78 mmol, výtěžek 65,9 %, čistota 95,0 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 506.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,43–7,32 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,25–4,07 (m, 3H), 4,01–3,91 (m, 3H), 3,83 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,38–3,18 (m, 2H), 3,16–3,07 (m, 1H), 3,03–2,92 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H), 2,75–2,65 (m, 3H), 2,60 (br d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,55–2,45 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,14–1,97 (m, 1H), 1,68–1,54 (m, 2H).

Krok G: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (510 mg, 1,01 mmol, 1 eq), 2-[[4-bromo-5-(trifluoromethyl)indazol-1-yl]methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (399 mg, 1,01 mmol, 1 eq), RuPhos (188 mg, 403 μ mol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (986 mg, 3,03 mmol, 3 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (185 mg, 202 μ mol, 0,2 eq) v atmosféře N₂, suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a přečištěna N₂. Směs byla zahřívána na teplotu 90 °C a míchána při teplotě 90 °C po dobu 14 hodin. Reakční směs byla přefiltrována, filtrační koláč promyt EtOAc (2 × 15 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 55 %) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (365 mg, 423 μ mol, výtěžek 41,9 %, čistota 95,0 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 820.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,15 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,42–7,33 (m, 5H), 5,76 (s, 2H), 5,24–5,16 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,42–4,27 (m, 2H), 4,21 (br d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,06 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,90 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,61–3,54 (m, 2H), 3,50–3,38 (m, 2H), 3,31 (br d, *J* = 11,6 Hz,

2H), 3,10–2,99 (m, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,81–2,66 (m, 4H), 2,65–2,57 (m, 1H), 2,56–2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,12–2,06 (m, 1H), 2,04–1,96 (m, 1H), 1,69–1,56 (m, 1H), 0,95–0,87 (m, 2H), -0,03 – -0,10 (m, 9H).

Krok H: 2-[4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (6 ml) po dobu 5 minut. K roztoku byl přidán benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (310 mg, 378 umol, 1 eq), Pd/C (150 mg, 10,0% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 28 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl použit k dalšímu kroku přímo bez dalšího čištění. Sloučenina 2-[4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (165 mg, 240 umol, výtěžek 63,6 %, 100% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 686.

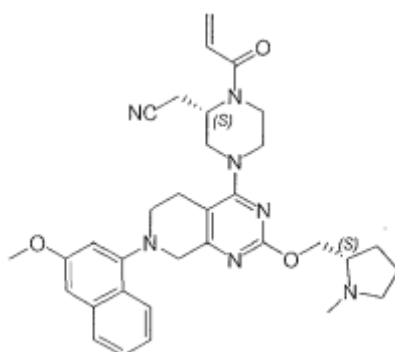
Krok I: 2-[4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (190 mg, 277 umol, 1 eq), DIEA (107 mg, 831 umol, 145 ul, 3 eq) v DCM (4 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (41,9 mg, 332 umol, 1,2 eq) při teplotě 0 °C, směs byla poté míchána při teplotě 28 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodou (1 ml) a extrahována pomocí DCM (3 × 4 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl použit k dalšímu kroku přímo bez dalšího čištění. Sloučenina 2-[4-[2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (230 mg,

233 umol, výtěžek 84,2 %, 75,0% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 740.

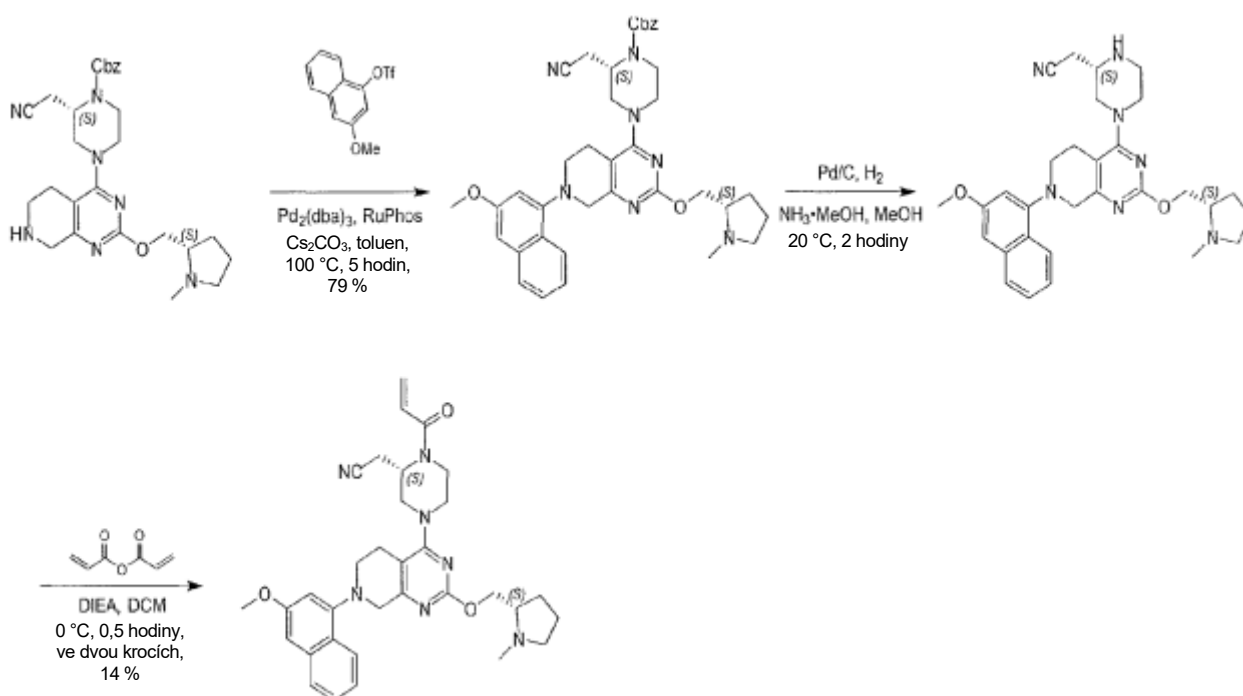
Krok J: 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (220 mg, 297 umol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (1,70 g, 14,9 mmol, 1,10 ml, 50 eq), směs byla míchána při teplotě 28 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla alkalizována nasyceným NaHCO₃ (12 ml) na pH=8. Výsledná směs byla extrahována pomocí DCM : MeOH (10 : 1) (3 × 15 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EtOAc: MeOH=100 : 1~10 : 1), zbytek byl poté přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 44 % – 74 %, 12 min) za vzniku 2-[4-[2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-7-[5-(trifluoromethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 313, 1,23 mg, 2,01 umol, výtěžek 6,74e-1 %, 99,4% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 610.

¹H NMR (400 MHz, methanol-*d*₄) δ = 8,38 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,31 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,86 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,37–4,20 (m, 5H), 4,14 (br d, 11,6 Hz, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,50 (br d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,41–3,34 (m, 1H), 3,29–3,16 (m, 2H), 3,03 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,94 (br s, 2H), 2,88–2,80 (m, 1H), 2,80–2,72 (m, 1H), 2,69 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,58–2,51 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,17–2,06 (m, 1H), 1,75–1,64 (m, 1H).

Příklad 314



2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 900 mg, 1,78 mmol, 1,0 eq), Pd₂(dba)₃ (245 mg, 267 umol, 0,15 eq), RuPhos (166 mg, 356 umol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (1,16 g, 3,56 mmol, 2,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán (3-methoxy-1-naftyl) trifluorometansulfonát (meziprodukt 30, 1,09 g, 3,56 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 5 hodin. Po dokončení byla směs doplněna vodou (20,0 ml) a extrahována EA (20 ml × 3).

Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE : EA = 10 : 1 – EA : MeOH = 10 : 1) za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,0 g, 1,42 mmol, výtěžek 79 %, 93,8% čistota) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48–7,32 (m, 7H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,27–5,15 (m, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,51–4,33 (m, 1H), 4,30–4,03 (m, 5H), 3,94–3,87 (m, 3H), 3,53–3,40 (m, 1H), 3,32 (br d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 3,16 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,06 (dt, *J* = 3,6, 12,6 Hz, 1H), 2,97–2,72 (m, 6H), 2,52 (s, 3H), 2,39–2,28 (m, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 1,93–1,74 (m, 3H).

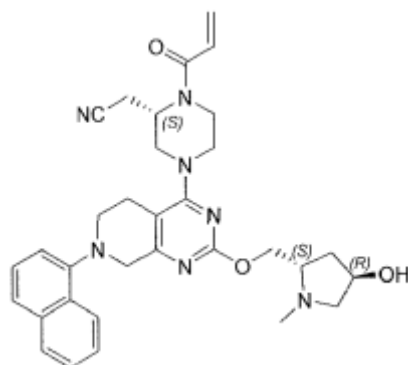
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (50,0 ml) při teplotě -60 °C po dobu 30 minut. Poté byl k výše uvedené kapalině přidán benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (1,0 g, 1,51 mmol, 1,0 eq) a Pd/C (1,0 g, čistota 10 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována filtrem Celite a koncentrována ve vakuu. Produkt 2-[(2*S*)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (600 mg, surový) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 528.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (600 mg, 1,14 mmol, 1,0 eq) a DIEA (882 mg, 6,82 mmol, 1,19 ml, 6,0 eq) v DCM (6,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (143 mg, 1,14 mmol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zchlazena MeOH (100 mg) a koncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí

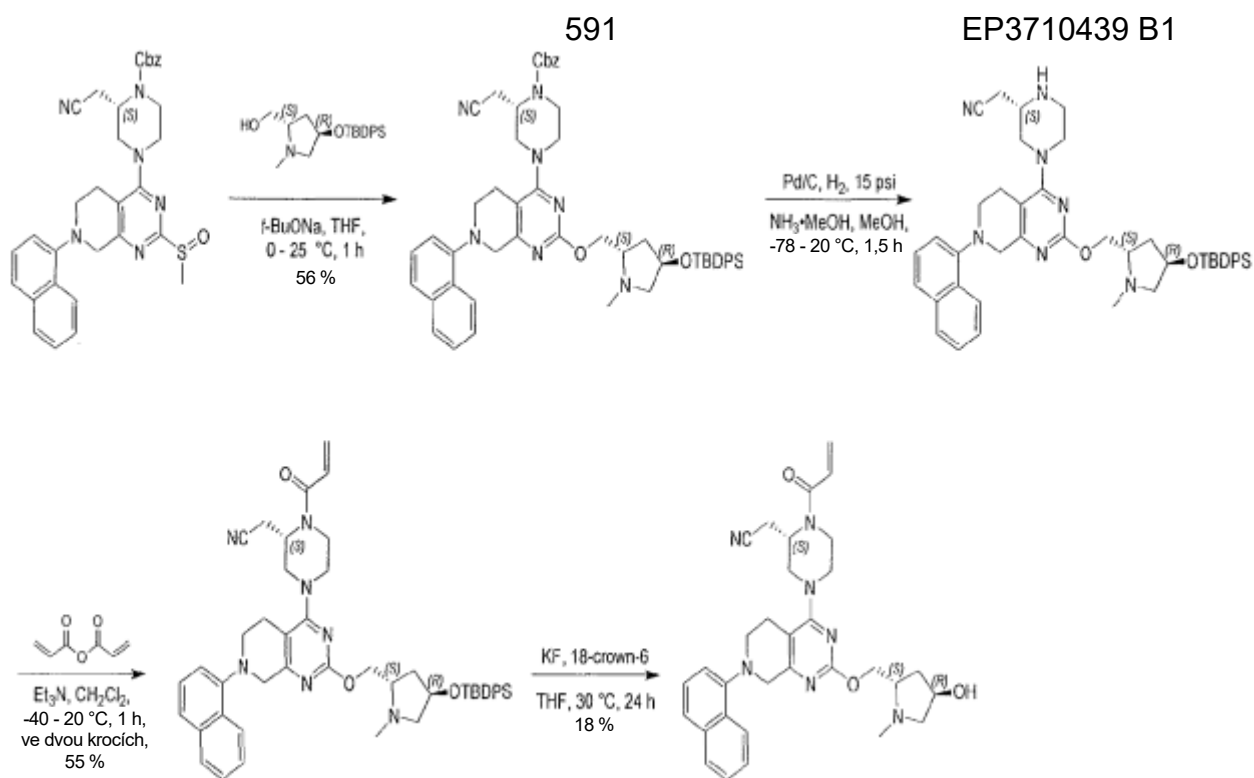
prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 52 % – 80 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 314, 90,5 mg, 155 umol, výtěžek 14,0 %, 99,5% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 582.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,68–6,53 (m, 1H), 6,41 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,19–4,50 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,31–4,08 (m, 4H), 4,07–3,85 (m, 5H), 3,79–3,41 (m, 2H), 3,41–3,22 (m, 2H), 3,20–3,04 (m, 2H), 3,02–2,75 (m, 4H), 2,72–2,65 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,90–1,71 (m, 3H).

Příklad 315



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 0,90 g, 1,55 mmol, 1,00 eq) a [(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (687 mg, 1,86 mmol, 1,20 eq) v THF (20,0 ml) byl přidán t-BuONa (298 mg, 3,10 mmol, 2,00 eq) při teplotě 0 °C. Po 1 hodině míchání při teplotě 25 °C byla směs zředěna ethylacetátem (50,0 ml), promyta vodou (30,0 ml) a solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku benzyl(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difeny)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,90 g, 873 umol, výtěžek 56 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M/2+1]: 443.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,24–8,18 (m, 1H), 7,90–7,83 (m, 1H), 7,71–7,57 (m, 5H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,45–7,35 (m, 12H), 7,14 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,43–4,36 (m, 1H), 4,33 (br dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 4,16–4,03 (m, 3H), 3,93 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,30 (br d, *J* = 10,4 Hz, 3H), 3,17 (br dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 3,11–2,96 (m, 3H), 2,84 (br s, 2H),

2,78–2,70 (m, 1H), 2,48–2,37 (m, 4H), 2,11 (ddd, $J = 4,8, 8,4, 12,8$ Hz, 1H), 1,96–1,82 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH_3 byl probubláván v methanolu (50 ml) při teplotě -60 °C po dobu 0,5 h. Ke směsi byl přidán benzyl(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,90 g, 1,02 mmol, 1,00 eq) a Pd/C (0,10 g, čistota 10,0 %). Po míchání při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny v H_2 při tlaku 15 psi byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (763 mg, surový) jako žlutého oleje a použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 752.

Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,76 g, surový) a Et_3N (511 mg, 5,05 mmol, 703 μl) v dichlormetanu (5,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (127 mg, 1,01 mmol) při teplotě -40 °C. Po míchání při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny byla směs zchlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (0,20 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,50 g, 552 μmol , výtěžek ve dvou krocích 55 %) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 806.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) $\delta = 8,25$ – $8,17$ (m, 1H), $7,90$ – $7,82$ (m, 1H), $7,68$ – $7,58$ (m, 5H), $7,50$ (td, $J = 2,4, 5,2$ Hz, 2H), $7,46$ – $7,35$ (m, 7H), $7,14$ (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), $6,67$ – $6,51$ (m, 1H), $6,46$ – $6,31$ (m, 1H), $5,83$ (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), $5,08$ (br s, 1H), $4,43$ – $4,31$ (m, 2H), $4,27$ (br s, 2H), $4,16$ – $4,00$ (m, 4H), $3,67$ – $3,55$ (m, 1H), $3,46$

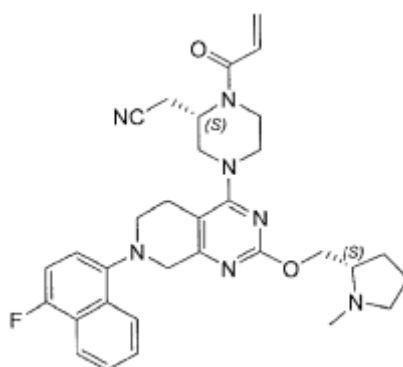
(br s, 1H), 3,31 (br dd, $J = 8,4, 14,4$ Hz, 2H), 3,17 (br dd, $J = 6,0, 9,6$ Hz, 1H), 3,11–2,73 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (br dd, $J = 6,0, 9,6$ Hz, 1H), 2,11 (tt, $J = 4,0, 8,4$ Hz, 1H), 1,96–1,84 (m, 1H), 1,06 (s, 9H).

Krok D: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,40 g, 496 μ mol, 1,00 eq), KF (57,7 mg, 992 μ mol, 23,3 μ l, 2,00 eq) a 18-crown-6 (262 mg, 992 μ mol, 2,00 eq) v THF (10,0 ml) byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 24 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly upraveny na pH > 7 nasyceného roztoku hydrouhličitanu sodného (2,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 × 30,0 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 37 % – 67 %, 12 min). Požadované frakce byly koncentrovány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 315, 51,5 mg, 90,7 μ mol, výtěžek 18 %, 96,3% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 568.

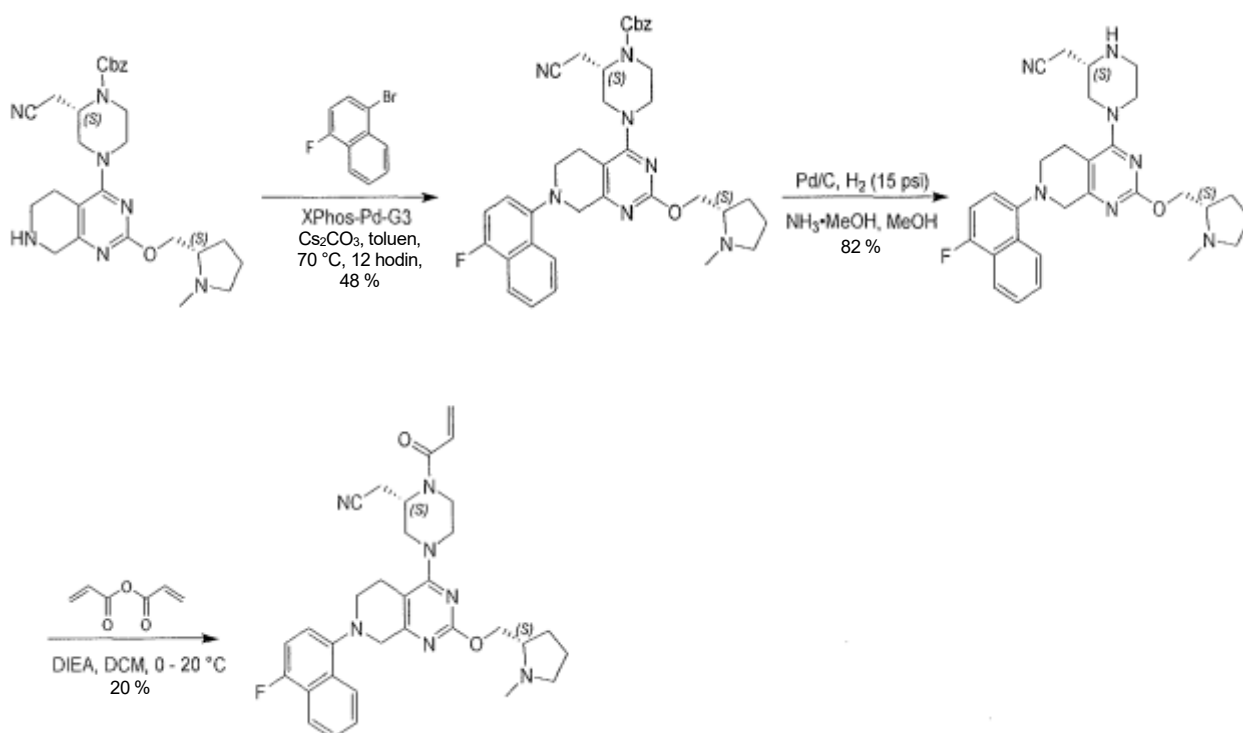
SFC: „AS-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralpak AS – 3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 μ m, mobilní fáze: methanol (0,05 % DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) $\delta = 8,26$ – $8,17$ (m, 1H), $7,91$ – $7,83$ (m, 1H), $7,61$ (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), $7,55$ – $7,48$ (m, 2H), $7,44$ (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), $7,15$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), $6,59$ (br s, 1H), $6,47$ – $6,36$ (m, 1H), $5,84$ (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), $5,11$ (br s, 1H), $4,52$ – $4,43$ (m, 1H), $4,39$ (dd, $J = 4,8, 10,8$ Hz, 1H), $4,34$ – $4,20$ (m, 3H), $4,15$ (br d, $J = 14,0$ Hz, 1H), $4,02$ (br d, $J = 12,0$ Hz, 2H), $3,61$ (br s, 1H), $3,53$ – $3,41$ (m, 2H), $3,34$ (br s, 2H), $3,12$ (br s, 1H), $3,05$ – $2,89$ (m, 3H), $2,88$ – $2,66$ (m, 2H), $2,50$ (s, 3H), $2,34$ (dd, $J = 5,6, 10,0$ Hz, 1H), $2,16$ – $1,94$ (m, 2H).

Příklad 316



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(4-fluoronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 1,0 g, 1,98 mmol, 1,0 eq) a 1-bromo-4-fluoro-naftalen (2,23 g, 9,89 mmol, 5,0 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (1,93 g, 5,93 mmol, 3,0 eq), XPhos-Pd-G3 (335 mg, 396 umol, 0,2 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 24 hodin v N₂. Po dokončení byla do reakce přidána voda (20,0 ml),

poté byla provedena extrakce EA (2 × 20,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : methanol = 20 : 1) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (680 mg, 957 umol, výtěžek 48 %, 91,4% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 650.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

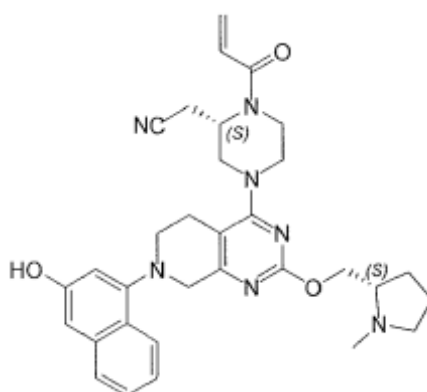
K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (650 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq) v MeOH (15 ml) byl přidán NH₃•MeOH (1,0 mmol, 15,0 ml, 1,0 eq) a Pd/C (500 mg, 10% čistota); suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a přečištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakce přefiltrována přes Celite a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (460 mg, 824 umol, výtěžek 82 %, 92,4% čistota) jako bílé pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (460 mg, 892 umol, 1,0 eq) v DCM (10 ml) byl přidán DIEA (461 mg, 3,57 mmol, 622 ul, 4,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (113 mg, 892 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC ((Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 53 % – 83 %, 12 min), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 316, 100 mg,

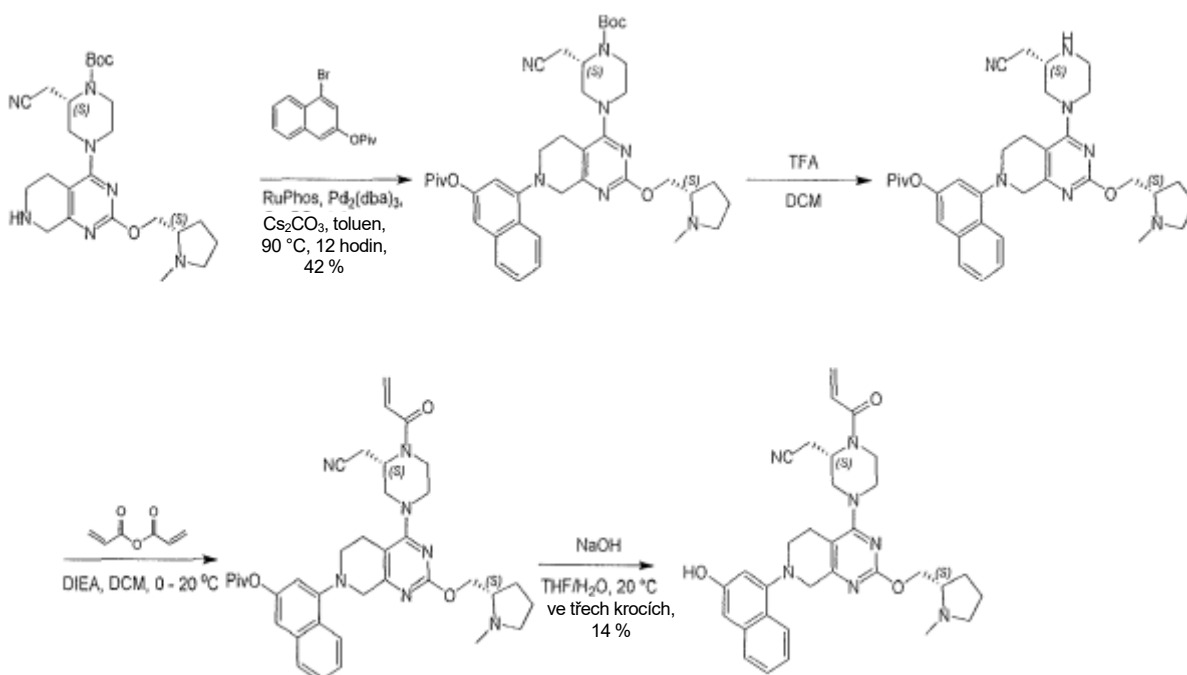
175 umol, výtěžek 20 %, 100% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8,28–8,22 (m, 1H), 8,17–8,10 (m, 1H), 7,63–7,55 (m, 2H), 7,14–7,05 (m, 2H), 6,70–6,55 (m, 1H), 6,42 (dd, $J = 1,6, 16,8$ Hz, 1H), 5,86 (br d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,20–4,48 (m, 1H), 4,41 (dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz, 1H), 4,33–4,10 (m, 4H), 4,09–3,92 (m, 2H), 3,78–3,20 (m, 4H), 3,19–3,07 (m, 2H), 3,05–2,64 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,36–2,25 (m, 1H), 2,13–2,02 (m, 1H), 1,92–1,73 (m, 3H).

Příklad 317



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 880 mg, 1,87 mmol, 1,0 eq) a (4-bromo-2-naftyl)-2,2-dimethylpropanoátu (meziprodukt 54, 745 mg, 2,43 mmol, 1,3 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (1,22 g, 3,73 mmol, 2,0 eq), RuPhos (174 mg, 373 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (171 mg, 187 umol, 0,1 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (30 ml), poté extrahována EA (2 × 20 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : methanol = 20/1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (750 mg, 774 umol, výtěžek 41 %, 72,9% čistota) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 698.

Krok B: [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]2,2-dimethylpropanoát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (750 mg, 774 umol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byla přidána TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5,0 ml, 87,3 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce zkoncentrována za vzniku [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]2,2-dimethylpropanoátu (550 mg, surový, TFA) jako hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 598.

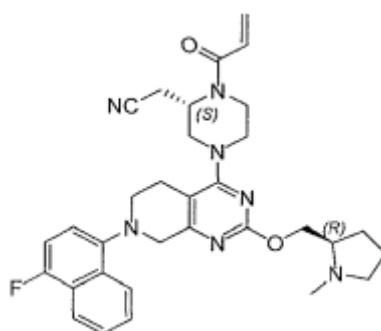
Krok C: [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]2,2-dimethylpropanoát. Ke směsi [4-[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoátu (550 mg, 773 umol, 1,0 eq, TFA) v DCM (5 ml) byl

přidán TEA (469 mg, 4,64 mmol, 645 ul, 6,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (97,5 mg, 773 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát =3/1 až ethylacetát/methanol =10/1) za vzniku [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]2,2-dimethylpropanoátu (270 mg, 323 umol, výtěžek 42 %, 78,2% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 652.

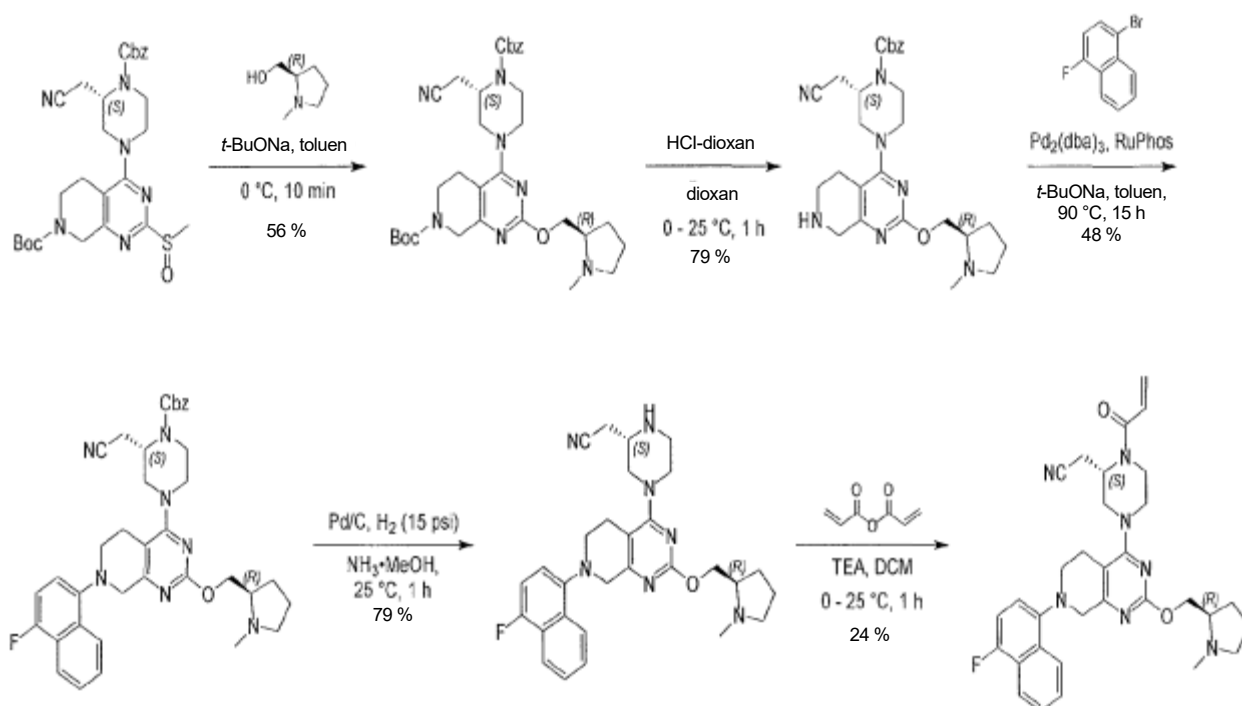
Krok D: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi [4-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]2,2-dimethylpropanoátu (270 mg, 323 umol, 1,0 eq) v THF (2,0 ml) byl přidán roztok NaOH (38,8 mg, 969 umol, 3,0 eq) v H₂O (2,0 ml), reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10 ml), poté extrahována EA (2 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 150_30_5 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 35 % – 62 %, 3 min), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 317, 26,6 mg, 46,3 umol, výtěžek 14 %, 98,8% čistota) byla získána jako růžová pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 568.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,01–7,93 (m, 1H), 7,64 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33–7,29 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,66–6,50 (m, 2H), 6,39 (br d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,04–4,89 (br s, 1H), 4,64–4,49 (m, 1H), 4,32–4,21 (m, 1H), 4,11 (br s, 2H), 4,00 (br d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,94–3,71 (m, 2H), 3,47–3,08 (m, 4H), 2,93–2,61 (m, 10H), 2,47–2,33 (m, 1H), 2,25–2,06 (m, 1H), 2,00–1,89 (m, 3H).

Příklad 318



2-[(2S)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: terc-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2-(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidine-7-karboxylát. K roztoku terc-butyl-4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidine-7-karboxylátu (meziprodukt 64, 500 mg, 901 μmol , 1,00 eq) a [(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (208 mg, 1,80 mmol, 2,00 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán t-BuONa (173 mg, 1,80 mmol, 2,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu.

Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1 % FA)/acetonitril]. pH bylo upraveno na hodnotu 7 nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem (2 × 30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (340 mg, 505 umol, výtěžek 56 %, 90,0% čistota) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,45–7,32 (m, 5H), 5,28–5,12 (m, 2H), 4,70–4,55 (m, 2H), 4,42–4,29 (m, 2H), 4,15–3,93 (m, 3H), 3,90–3,75 (m, 2H), 3,43–3,16 (m, 3H), 3,09 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,98 (dt, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,89–2,54 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,05–1,96 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Krok B: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (340 mg, 561 umol, 1,00 eq) v dioxanu (4,00 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 4,00 ml) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Hodnota pH byla upravena na 8 nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována pomocí směsného rozpouštědla (DCM/*i*-PrOH 2/1, 2 × 9 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (255 mg, 444 umol, výtěžek 79 %, 88,0% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo v následujícím kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 506.

Krok C: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (210 mg, 366 umol, 1,00 eq), 1-brom-4-fluoro-naftalen (247 mg, 1,10 mmol, 3,00 eq), RuPhos (68,2 mg, 146 umol, 0,40 eq), *t*-BuONa (87,8 mg, 914 umol, 2,50 eq) a Pd₂(dba)₃

(66,9 mg, 73,1 umol, 0,20 eq) v toluenu (2,00 ml) byl odplyněn a poté zahříván na teplotu 90 °C po dobu 15 hodin v N₂. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu, zředěna vodou (3 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1 % FA)/acetonitril]. Směs byla neutralizována nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zkoncentrována ve vakuu pro odstranění MeCN a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 175 umol, výtěžek 48 %, 95,0% čistota) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,23 (dd, *J* = 2,0, 4,4 Hz, 1H), 8,16–8,08 (m, 1H), 7,60–7,52 (m, 2H), 7,44–7,33 (m, 5H), 7,14–7,02 (m, 2H), 5,28–5,16 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,29–4,14 (m, 4H), 4,07 (br s, 1H), 3,95 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,54–3,15 (m, 4H), 3,14–3,03 (m, 2H), 3,00–2,61 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,35–2,23 (m, 1H), 1,97–2,05 (m, 1H), 1,92–1,83 (m, 3H).

Krok D: 2-[(2*S*)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (5,00 ml) po dobu 3 minut při teplotě -40 °C. K roztoku byl přidán roztok benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 185 umol, 1,00 eq) v MeOH (5,00 ml) a Pd/C (60,0 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Reakční směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80,0 mg, 147 umol, výtěžek 79 %, 94,6% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

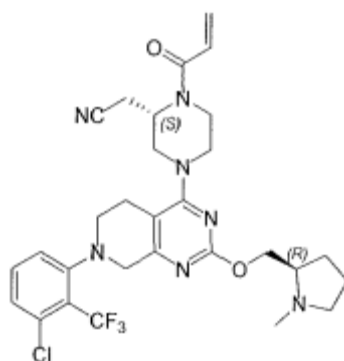
Krok E: 2-[(2*S*)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-

yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80,0 mg, 155 umol, 1,00 eq) a TEA (78,5 mg, 776 umol, 108 ul, 5,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (19,6 mg, 155 umol, 1,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zchlazena MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (2 ml) a extrahována EtOAc (2 × 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (EtOAc/MeOH 7/1) a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 52 % – 82 %, 12 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2*S*)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 318, 21,0 mg, 36,7 umol, výtěžek 24 %, 99,8% čistota), která byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

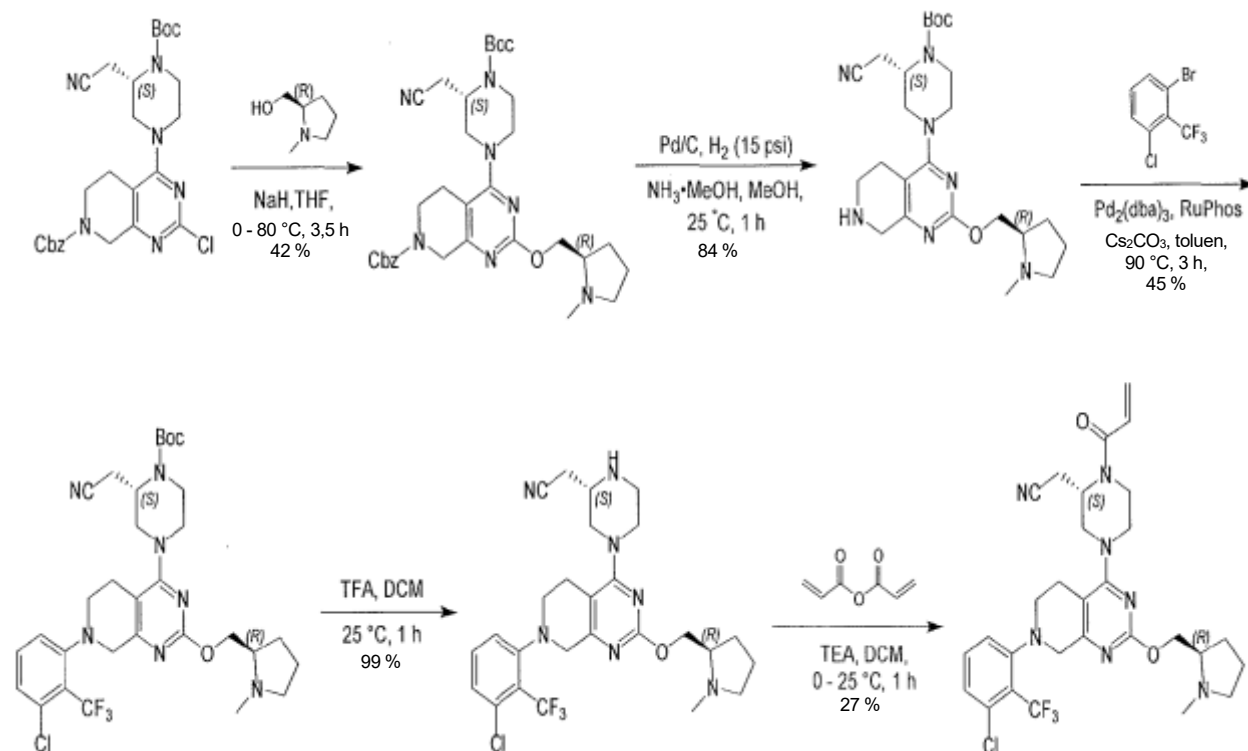
Podmínky SFC: OD-3S_3_40_3ML kolona: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,33–8,22 (m, 1H), 8,16–8,08 (m, 1H), 7,62–7,52 (m, 2H), 7,14–7,02 (m, 2H), 6,59 (br s, 1H), 6,46–6,36 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,87–4,33 (m, 2H), 4,30–4,10 (m, 4H), 4,09–3,78 (m, 2H), 3,77–3,23 (m, 2H), 3,22–2,53 (m, 8H), 2,48 (s, 3H), 2,34–2,23 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,92–1,76 (m, 3H).

Příklad 319



2-((*S*)-1-akryloyl-4-(7-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl)-2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2*R*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku [(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (1,31 g, 11,4 mmol, 3 eq) v THF (10 ml) byl přidán NaH (304 mg, 7,59 mmol, 60% čistota v minerálním oleji, 2 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byl přidán benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (2 g, 3,79 mmol, 1 eq) a směs byla míchána při teplotě 80 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla zklidněna vodou s ledem (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a upraveny na hodnotu pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (30 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány

a koncentrovány za sníženého tlaku. Benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (1 g, 1,60 mmol, výtěžek 42 %, 97% čistota) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 606.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,43–7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,75–4,64 (m, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,44 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,21–4,11 (m, 1H), 4,07–3,64 (m, 4H), 3,43 (br s, 1H), 3,30–3,15 (m, 2H), 3,10 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,03–2,91 (m, 1H), 2,83–2,55 (m, 5H), 2,53–2,42 (m, 3H), 2,35–2,22 (m, 1H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,88–1,74 (m, 3H), 1,51 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. NH₃ byl probubláván do MeOH (100 ml) při teplotě -60 °C po dobu 30 minut. K roztoku benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (900 mg, 1,49 mmol, 1 eq) ve výše uvedené směsi byl přidán Pd/C (500 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (650 mg, 1,24 mmol, výtěžek 84 %, čistota 90 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 472.

Krok C: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs 1-bromo-3-chloro-2-(trifluoromethyl)benzenu (1,32 g, 5,09 mmol, 4 eq), *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (600 mg, 1,27 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃ (1,04 g, 3,18 mmol, 2,5 eq), Pd₂(dba)₃ (233 mg, 254 umol, 0,2 eq) a RuPhos (118 mg, 254 umol, 0,2 eq)

v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována v N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 100/1 až 10 : 1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (370 mg, 569 umol, výtěžek 45 %, čistota 100 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 650

¹H NMR (400 MHz, chloroform -*d*) δ = 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30–7,24 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,24–4,14 (m, 1H), 4,13–3,98 (m, 4H), 3,95–3,80 (m, 1H), 3,39–2,95 (m, 6H), 2,93–2,62 (m, 5H), 2,52 (br s, 3H), 2,32 (br s, 1H), 2,14–2,05 (m, 1H), 1,85–1,71 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok D: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (370 mg, 569 umol, 1 eq) v DCM (700 ul) byla přidána TFA (973 mg, 8,54 mmol, 632 ul, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (377 mg, 567 umol, výtěžek 99 %, TFA) ve formě žlutého oleje a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 550.

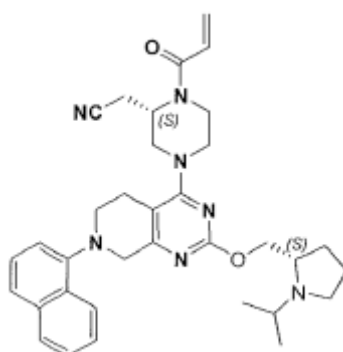
Krok E: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-

(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (377 mg, 567 umol, 1 eq, TFA) v DCM (5 ml) byl přidán TEA (574 mg, 5,68 mmol, 790 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (57,3 mg, 454 umol, 0,8 eq) v DCM (1 ml). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny byla reakční směs zklidněna vodným roztokem nasyceným NaHCO₃ (1 ml). Poté byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, EA/MeOH = 100/1 až 10 : 1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 50 % – 80 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 319, 95 mg, 154 umol, výtěžek 27 %, 98% čistota) byla po lyofilizaci získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 604.

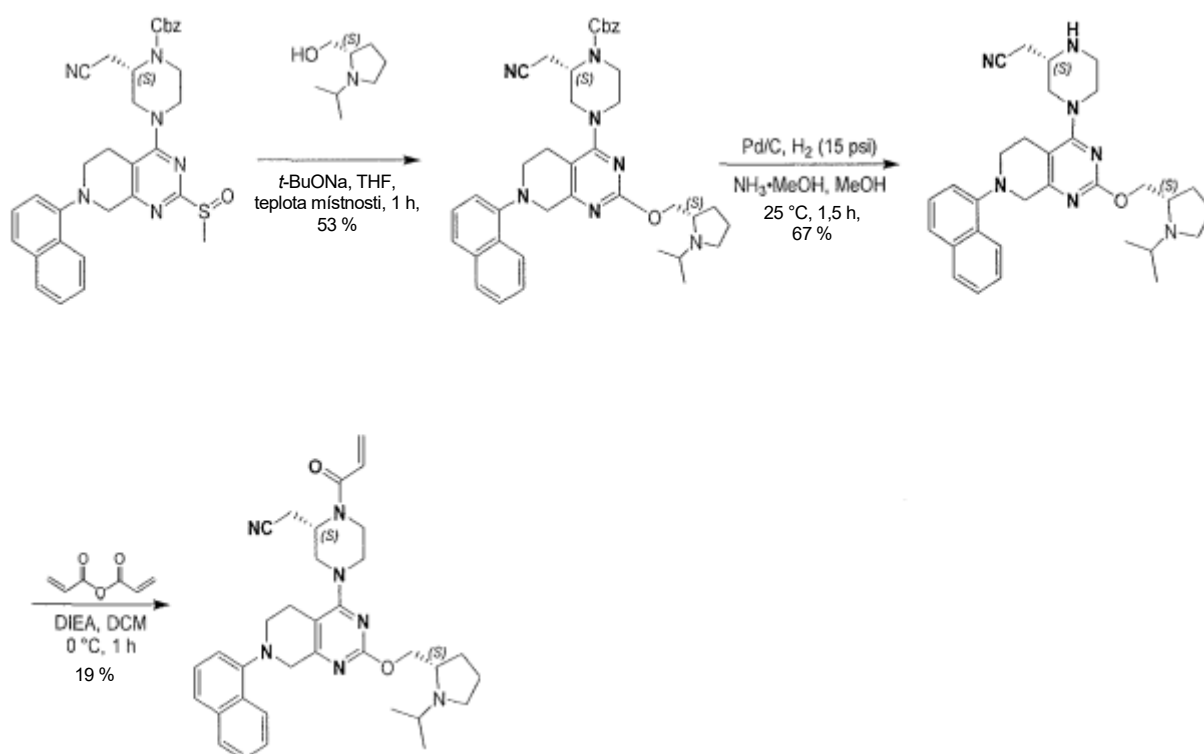
Podmínky SFC: „OD-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralcel OD – 3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05 % DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,40 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71–6,51 (m, 1H), 6,45–6,34 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,25–4,52 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,22–4,04 (m, 4H), 3,96 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,74–3,02 (m, 5H), 2,99–2,61 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,35–2,23 (m, 1H), 2,14–1,97 (m, 1H), 1,92–1,79 (m, 3H).

Příklad 320



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 300 mg, 517 μmol , 1,0 eq), [(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methanolu (148 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq) v toluenu (15,0 ml) byl po částech přidán t-BuONa (99,3 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla třikrát odplyněna a pročištěna N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut v atmosféře N_2 . Po

dokončení bylo organické rozpouštědlo promyto vodou (10,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60 % MeCN). Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8 a poté zkoncentrován, vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3 × 20,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (180 mg, 272 umol, výtěžek 53 %, 99,7% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 660.

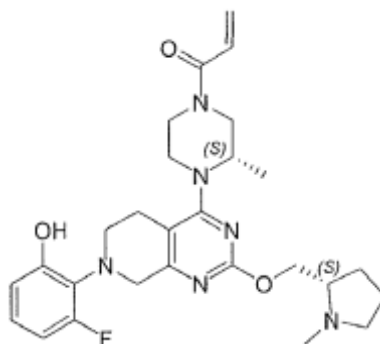
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do methanolu (20,0 ml) při teplotě -60 °C po dobu 30 minut. Benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (130 mg, 197 umol, 1,0 eq) a Pd/C (80,0 mg, 197 umol, čistota 10 %, 1,0 eq) byl přidán k výše uvedené směsi, poté byla směs 3krát odplyněna a profukována H₂ a poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře H₂. Po dokončení byla surová směs přefiltrována přes filtrační pomůcku Celite. Koláč byl promyt methanolem (30,0 ml) a filtrát byl vysušen ve vysokém vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (75,0 mg, 132 umol, výtěžek 67 %, 92,6% čistota) jako šedá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 526.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 190 umol, 1,0 eq) v DCM (5,00 ml) byl přidán DIEA (73,8 mg, 571 umol, 99,4 ul, 3,0 eq) a při teplotě 0 °C byl po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (36,0 mg, 285 umol, 1,50 eq) v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakce zklidněna vodou (10,0 ml). Surová směs byla extrahována

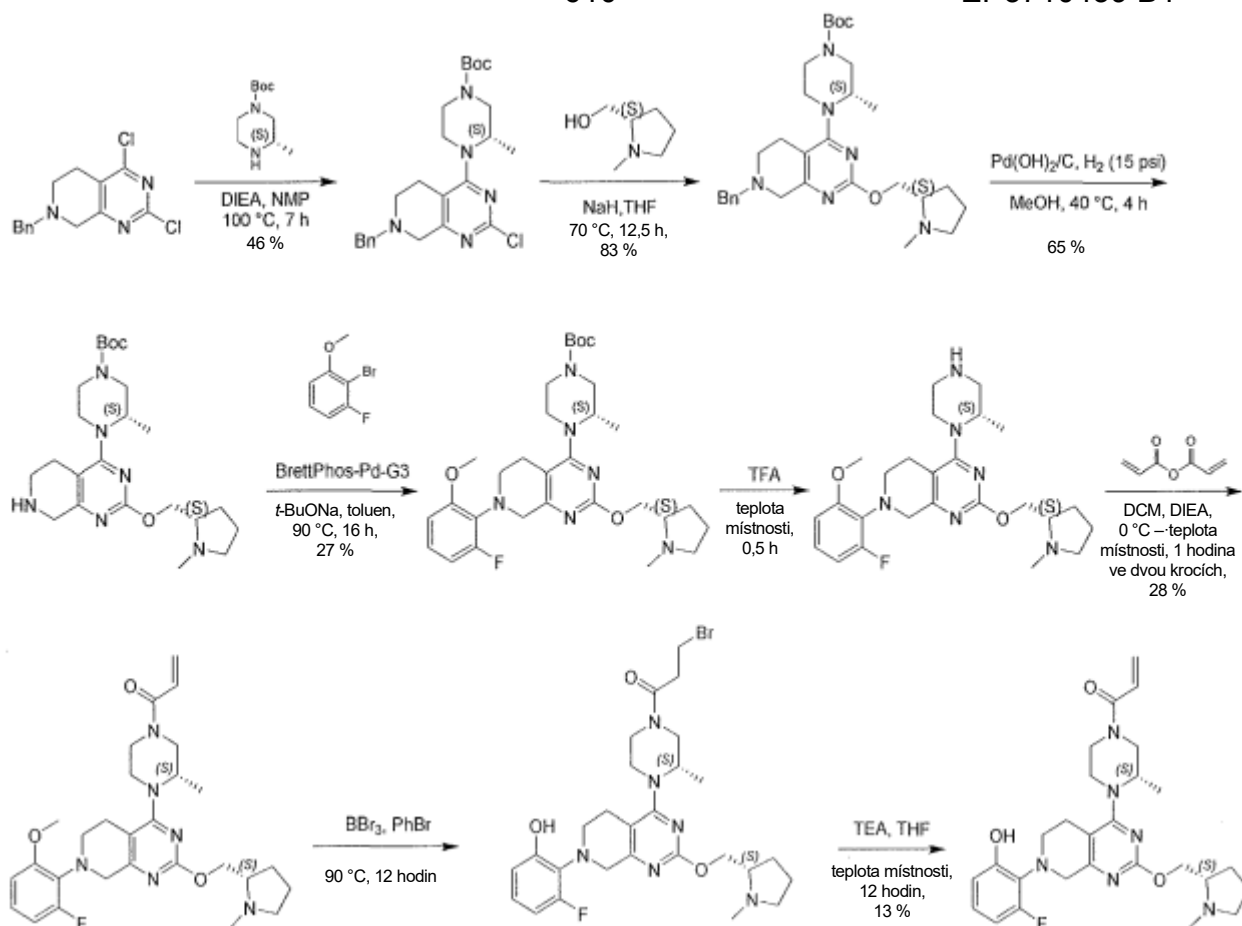
ethylacetátem (3 × 15,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (30,0 ml), organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 150_30_5 um; mobilní fáze: [voda (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 52 % – 82 %, 3 min) a lyofilizace. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-isopropylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitril (PŘÍKLAD 320, 21,3 mg, 36,1 umol, výtěžek 19 %, 98,1% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 580.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,24–8,21 (m, 1H), 7,89–7,87 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54–7,50 (m, 2H), 7,45 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,65–6,57 (m, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,8, 16,8 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,16–4,51 (m, 1H), 4,35–4,22 (m, 3H), 4,15–3,95 (m, 4H), 3,68–3,47 (m, 1H), 3,42–2,77 (m, 11H), 2,58–2,52 (m, 1H), 1,90–1,75 (m, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Příklad 321



1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-yl]prop-2-en-1-yl]acetoneitril



Krok A: *tert*-butyl(3*S*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylát. Roztok 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (2 g, 6,80 mmol, 1 eq), *tert*-butyl(3*S*)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 7,48 mmol, 1,1 eq), DIEA (1,76 g, 13,6 mmol, 2,37 ml, 2 eq) v NMP (40 ml) byl míchán při teplotě 100 °C po dobu 7 hodin. Do směsi byla přidána voda (80 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (20 ml) a extrahována pomocí EtOAc (3 × 80 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (40 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Směs byla přefiltrována a filtrační koláč promyt EtOAc (3 × 5 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozmělněn pomocí (PE: EtOAc=3 : 1, 20 ml) a přefiltrován a filtrační koláč promyt (PE: EtOAc=3 : 1, 40 ml). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(3*S*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylát (1,44 g, 3,14 mmol, výtěžek 46,2 %) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 458.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,39–7,28 (m, 5H), 4,29–4,20 (m, 1H), 4,16–3,81 (m, 2H), 3,76 (br s, 1H), 3,73 (br s, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,61 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 3,37–3,28 (m, 1H), 3,11 (br s, 2H), 2,73–2,58 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Krok B: *tert*-butyl(3S)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylát. K roztoku [*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (830 mg, 7,21 mmol, 855 μl , 2,5 eq) v THF (25 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (230 mg, 5,76 mmol, 60% čistota, 2 eq) a míchán při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl ke směsi přidán *tert*-butyl(3S)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylát (1,32 g, 2,88 mmol, 1 eq). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 12 hodin ve zkumavce v atmosféře N_2 . Reakční směs byla zklidněna vodou (10 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (20 ml) a extrahována pomocí EtOAc (3 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 40 %) za vzniku *tert*-butyl(3S)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (1,35 g, 2,39 mmol, výtěžek 82,9 %, 95% čistota) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 537.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,40–7,27 (m, 5H), 4,37 (br dd, J = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,22–4,14 (m, 2H), 4,07–3,73 (m, 2H), 3,71–3,64 (m, 3H), 3,63–3,49 (m, 2H), 3,34–3,24 (m, 1H), 3,21–2,92 (m, 3H), 2,79–2,64 (m, 2H), 2,63–2,56 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,33 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 2,12–2,05 (m, 1H), 1,92–1,69 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Krok C: *tert*-butyl(3S)-3-methyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(3S)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (1,43 g, 2,66 mmol, 1 eq) v MeOH (28 ml) byl přidán $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 mg, 10% čistota) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H_2 . Směs byla míchána v H_2 (15 psi) při teplotě 40 °C po dobu 4 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována,

filtrační koláč promyt MeOH (3 × 20 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 40 %) za vzniku *tert*-butyl(3*S*)-3-methyl-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (810 mg, 1,72 mmol, výtěžek 64,7 %, 95,0% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 447.

Krok D: *tert*-butyl(3*S*)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(3*S*)-3-methyl-4-[2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,12 mmol, 1 eq), 2-bromo-1-fluoro-3-methoxy-benzenu (459 mg, 2,24 mmol, 2 eq) a *t*-BuONa (323 mg, 3,36 mmol, 3 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán BrettPhos-Pd-G3 (304 mg, 336 umol, 0,3 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin. Do směsi byla přidána voda (10 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (od PE : EtOAc 2 : 1~0 : 1 až EtOAc : MeOH=1 : 0~5 : 1), zbytek byl poté přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda(0,225% FA)-ACN]; B%: 32 %–57 %, 30; 80 % min) za vzniku *tert*-butyl(3*S*)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 300 umol, výtěžek 26,8 %, 95,0% čistota) ve formě hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 571.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,02 (dt, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 6,75–6,65 (m, 2H), 4,36 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,24–4,17 (m, 1H), 4,12–4,09 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74–3,65 (m, 1H), 3,38–3,27 (m, 3H), 3,24–2,94 (m, 3H), 2,67 (br d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,08 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 2,04–1,98 (m, 1H), 1,87–1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,25–1,21 (m, 3H).

Krok E: 7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-4-[[*(2S)*]-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. Roztok *tert*-butyl(3*S*)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-

karboxylátu (210 mg, 368 umol, 1 eq) a TFA (839 mg, 7,36 mmol, 545 ul, 20 eq) byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-4-[(2S)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin (260 mg, surový, 2TFA) ve formě žlutého oleje.

Krok F: 1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-4-[(2S)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin (260 mg, surový, 2TFA), DIEA (481 mg, 3,72 mmol, 648 ul,) v DCM (5 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (46,9 mg, 372 umol) při teplotě 0 °C, poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodou (1 ml). Výsledná směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 33 %) za vzniku 1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (130 mg, 235 umol, výtěžek 63,2 %, 95,0% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 525.

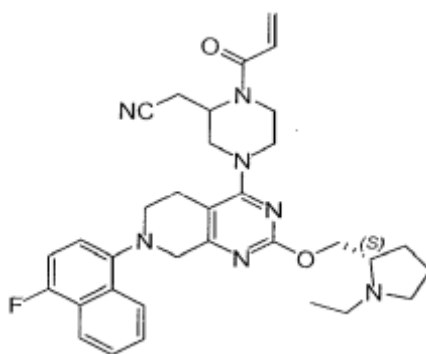
Krok G: 3-bromo-1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]propan-1-on. K roztoku 1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-methoxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (80 mg, 152 umol, 1 eq) v PhBr (2 ml) byl přidán BBr₃ (764 mg, 3,05 mmol, 294 ul, 20 eq). Směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zklidněn nasyceným NaHCO₃ (2 ml) a extrahován pomocí EtOAc (2 × 20 ml). Byla získána sloučenina 3-bromo-1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]propan-1-on (90 mg, surový) ve formě hnědého oleje. Surový produkt byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

Krok H: 1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 3-bromo-1-[(3S)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[(2S)-

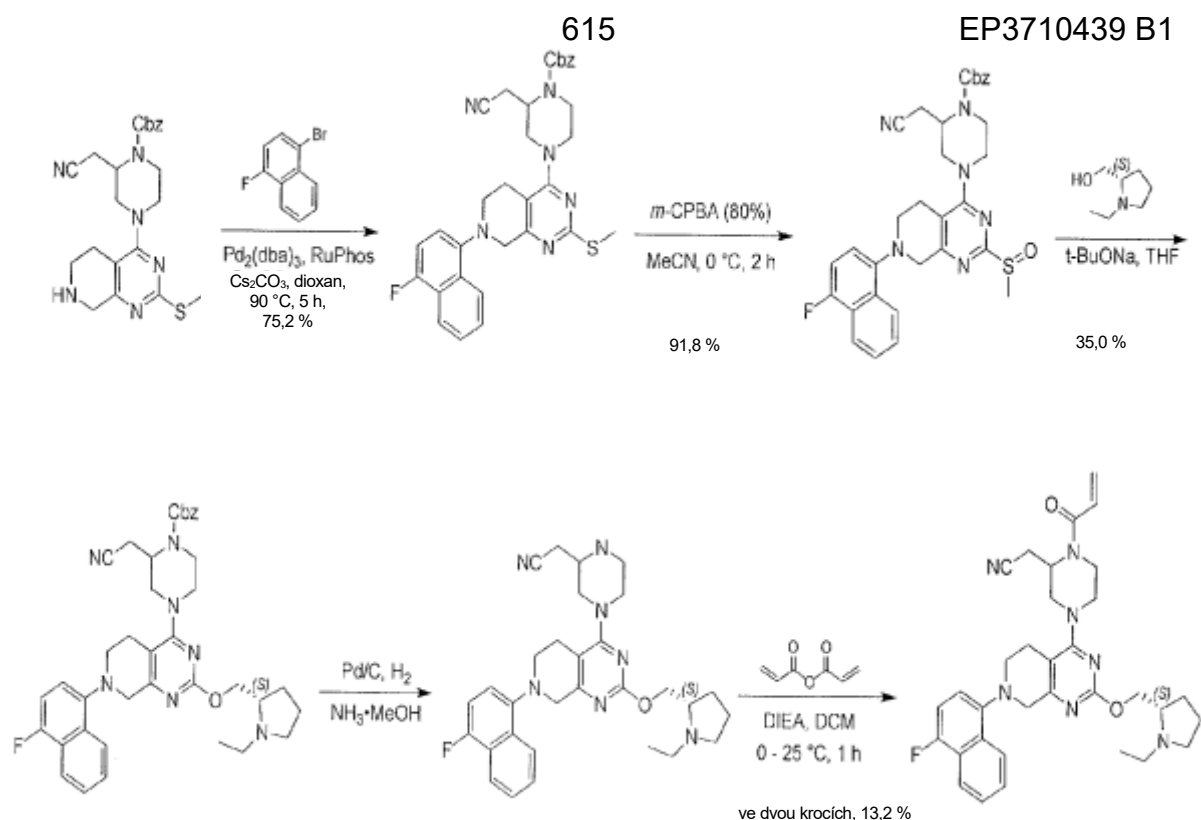
1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]propan-1-onu (90 mg, 152 μmol , 1 eq) v THF (2 ml) byl přidán TEA (154 mg, 1,52 mmol, 212 μl , 10 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (DCM : MeOH = 10 : 1) a poté prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 1-[(3*S*)-4-[7-(2-fluoro-6-hydroxy-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 321, 10,6 mg, 20,1 μmol , výtěžek 13 %, 96,9% čistota), která byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 511.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 7,17–6,97 (m, 1H), 6,93–6,76 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,8, 11,2 Hz, 1H), 6,29 (br dd, J = 4,8, 16,4 Hz, 1H), 5,82 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,58–4,27 (m, 4H), 4,20–4,04 (m, 3H), 4,03–3,87 (m, 1H), 3,68–3,39 (m, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,25–3,05 (m, 2H), 2,82 (br s, 2H), 2,75 (td, J = 6,8, 13,6 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (q, J = 9,2 Hz, 1H), 2,13–2,08 (m, 1H), 1,89–1,78 (m, 2H), 1,77–1,67 (m, 1H), 1,28 (br d, J = 5,2 Hz, 3H).

Příklad 322



2-(1-akryloyl-4-(2-(((*S*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(4-fluoronaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (2,00 g, 4,56 mmol, 1,00 eq.), 1-bromo-4-fluoro-naftalen (1,54 g, 6,84 mmol, 1,50 eq.), Pd₂(dba)₃ (418 mg, 456 umol, 0,100 eq.), RuPhos (426 mg, 912 umol, 0,20 eq.) a uhlíčan cesný (4,46 g, 13,7 mmol, 3,00 eq.) v toluenu (40,0 ml) byly odplyněny a poté zahřívány na 110 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zklidněna přidáním vody (20,0 ml) při teplotě 20 °C, poté zředěna ethylacetátem (30 ml) a extrahována ethylacetátem (20,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny nad bezvodým síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/1 až 0/1) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,00 g, 3,43 mmol, výtěžek 75,2 %) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,24 (dt, J = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,16–8,08 (m, 1H), 7,64–7,53 (m, 2H), 7,47–7,34 (m, 5H), 7,15–7,03 (m, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,72 (br

s, 1H), 4,29–4,17 (m, 2H), 4,12–4,04 (m, 1H), 3,95 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,51–3,19 (m, 3H), 3,14–2,68 (m, 5H), 2,54 (s, 3H).

Krok B: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,06 g, 1,82 mmol, 1,00 eq.) v ethylacetátu (33,0 ml) byl přidán m-CPBA (332 mg, 1,64 mmol, čistota 85,0 %, 0,90 eq.) v jedné dávce při teplotě 20 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 5 hodin. Reakce byla zklidněna nasyceným thiosíranem sodným (20,0 ml) a poté extrahována ethylacetátem (20,0 ml × 3), spojená organická fáze byla promyta solným roztokem (30,0 ml), zkoncentrována za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,00 g, 1,67 mmol, výtěžek 91,8 %) ve formě žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita pro další krok. LCMS [M+1]: 599,1.

Krok C: benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-fluoro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 835,16 umol, 1,00 eq.) a [(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanolu (216 mg, 1,67 mmol, 2,00 eq.) v toluenu (10,0 ml) byl přidán *tert*-butoxid sodný (120 mg, 1,25 mmol, 1,50 eq) v jedné dávce při teplotě 0 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla zklidněna přidáním vody (10,0 ml) při teplotě 0 °C, poté zředěna ethylacetátem (10 ml) a extrahována ethylacetátem (10,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny nad bezvodým síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku, který byl přečištěn pomocí prep-HPLC (podmínky TFA) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 292 umol, výtěžek 35,0 %, čistota 97,0 %) ve formě bezbarvé pevné látky. LCMS [M+1]: 664,5.

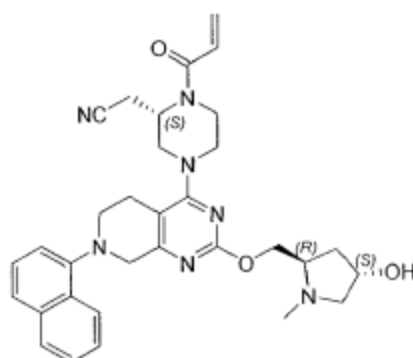
Krok D: 2-[4-[2-[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ (g) byl probubláván do methanolu (2 ml) po dobu 5 min při teplotě 0 °C, poté byl přidán do

roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 301 mol, 1,00 eq.) v methanolu (2,00 ml), poté byl přidán Pd/C (100 mg, 10% čistota) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Přefiltrováním a zkoncentrováním byl získán 2-[4-[2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, surový) jako černá pevná látka, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [M+1]: 530,5.

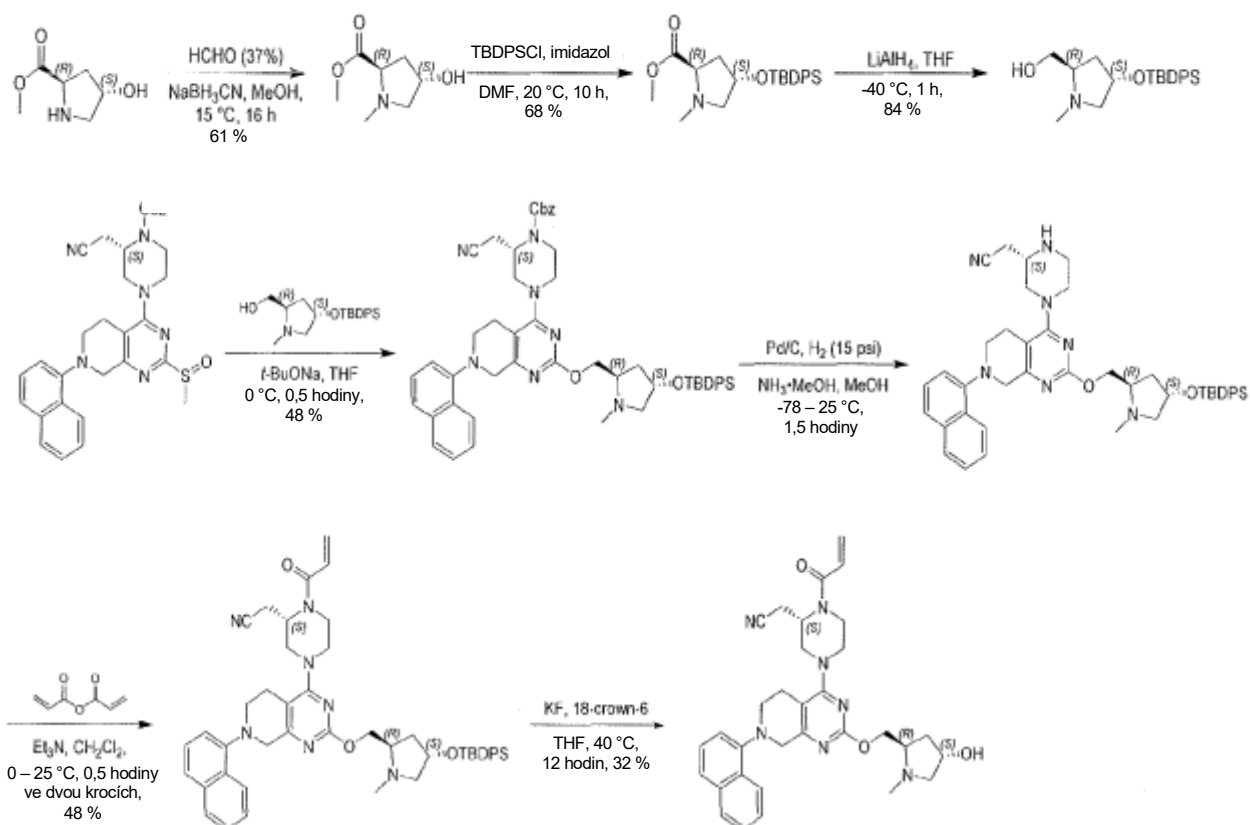
Krok E: 2-[4-[2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[4-[2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, 189 umol, 1,00 eq) a DIEA (73,2 mg, 566 umol, 98,7 ul, 3,00 eq) v DCM (2,00 ml) byl po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (47,6 mg, 378 umol, 2,00 eq.) v DCM (1,00 ml) při teplotě 0 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 30 minut, do reakční směsi byl přidán methanol (1,00 ml) a poté bylo rozpouštědlo odstraněno za vzniku zbytku, který byl přečištěn pomocí prep-TLC (SiO₂, DCM : MeOH = 10 : 1, byla přidána jedna kapka NH₄OH) za vzniku surového produktu. Prep-HPLC (bazické podmínky) vedla ke sloučenině z názvu 2-[4-[2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(4-fluoro-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (14,9 mg, 25,0 umol, výtěžek 13,2 %, 97,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [M+1]: 584,5.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8,25 (dd, *J* = 2,4, 4,8 Hz, 1H), 8,19–8,08 (m, 1H), 7,63–7,54 (m, 2H), 7,15–7,03 (m, 2H), 6,61 (br s, 1H), 6,47–6,38 (m, 1H), 5,86 (br d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,4, 10,6 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,20–4,10 (m, 2H), 4,04 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,76–2,67 (m, 12H), 2,52–2,37 (m, 1H), 2,32–2,21 (m, 1H), 2,09–1,97 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 323



2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4S)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: methyl-(2R,4S)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylát.

K roztoku methyl(2R,4S)-4-hydroxypyrrolidin-2-karboxylátu (3 g, 20,7 mmol, 1 eq, HCl) a formaldehydu (8,39 g, 103 mmol, 7,69 ml, 37% čistota, 5 eq) v MeOH (30 ml) byl při teplotě 15 °C přidán AcOH (1,24 g, 20,7 mmol, 1,18 ul, 1 eq). Po míchání po dobu 30 minut byl přidán NaBH₃CN (3,25 g, 51,7 mmol, 2,5 eq). Směs byla míchána

po dobu 16 hodin. Ke směsi byl přidán nasycený vodný roztok uhličitanu sodného (50 ml) a poté byla směs extrahována dichlormethanem/methanolem 10/1 (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Methyl(2*R*,4*S*-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylát (2 g, 12,6 mmol, výtěžek 61 %) byl získán jako žlutý olej.

Krok B: methyl(2*R*,4*S*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-methyl-pyrrolidin-2-karboxylát. K roztoku methyl-(2*R*,4*S*)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylátu (1,70 g, 10,7 mmol, 1,00 eq) v DMF (10,0 ml) byl přidán imidazol (1,67 g, 24,6 mmol, 2,30 eq) a *tert*-butylchlorodifenylsilan (3,52 g, 12,8 mmol, 3,29 ml, 1,20 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 10 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (20,0 ml), promyta solným roztokem (3 × 30,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku methyl(2*R*,4*S*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylátu (3,00 g, 7,24 mmol, výtěžek 68 %) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 398.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,63 (ddd, *J* = 1,6, 3,6, 7,6 Hz, 4H), 7,46–7,35 (m, 6H), 4,47–4,40 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,32 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 2,42 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,18–2,01 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Krok C: [(2*R*,4*S*)-4-*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku methyl-(2*R*,4*S*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-karboxylátu (1,50 g, 3,77 mmol, 1,00 eq) v THF (10,0 ml) byl při teplotě -40 °C přidán LiAlH₄ (573 mg, 15,1 mmol, 4,00 eq). Po 1 hodině míchání při teplotě -40 °C byla směs zklidněna vodou (0,50 ml), roztokem NaOH (15,0%, 1,00 ml), vodou (1,50 ml). Vzniklý precipitát byl odfiltrován a filtrační koláč promyt ethylacetátem (40,0 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku [(2*R*,4*S*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (1,20 g, 3,18 mmol, výtěžek 84 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 370.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,67–7,62 (m, 4H), 7,46–7,36 (m, 6H), 4,37–4,24 (m, 1H), 3,63 (dd, *J* = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 3,35 (dd, *J* = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 3,15

(dd, $J = 6,0, 9,6$ Hz, 1H), 2,76 (br t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 6,0, 9,6$ Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,04–1,85 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

Krok D: benzyl(2S)-4-[2-[[*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido(3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (305 mg, 827 umol, 1,20 eq) v THF (5,00 ml) byl přidán t-BuONa (132 mg, 1,38 mmol, 2,00 eq) při teplotě 0 °C a následně benzyl-(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 64, 0,40 g, 689 umol, 1,00 eq). Po 0,5 h míchání při teplotě 0 °C byla směs zředěna ethylacetátem (30,0 ml), promyta vodou (1 × 20,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 1/3) za vzniku benzyl(2S)-4-[2-[[*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,35 g, 328 umol, výtěžek 48 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M/2+1]: 444.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) $\delta = 8,24$ – $8,18$ (m, 1H), $7,90$ – $7,84$ (m, 1H), $7,69$ – $7,59$ (m, 5H), $7,52$ – $7,48$ (m, 2H), $7,44$ – $7,36$ (m, 12H), $7,14$ (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), $5,21$ (s, 2H), $4,68$ (br s, 1H), $4,42$ – $4,36$ (m, 1H), $4,32$ (br dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz, 1H), $4,26$ (br d, $J = 6,8$ Hz, 2H), $4,17$ – $4,06$ (m, 3H), $3,98$ – $3,88$ (m, 1H), $3,47$ (br s, 1H), $3,29$ (br d, $J = 10,8$ Hz, 3H), $3,16$ (br dd, $J = 6,0, 9,6$ Hz, 1H), $3,11$ – $2,95$ (m, 3H), $2,91$ – $2,73$ (m, 3H), $2,47$ – $2,36$ (m, 4H), $2,11$ (ddd, $J = 4,8, 8,4, 13,2$ Hz, 1H), $1,95$ – $1,82$ (m, 1H), $1,06$ (s, 9H).

Krok E: 2-[(2S)-4-[2-[[*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván v methanolu (40,0 ml) při teplotě -78 °C po dobu 0,5 h. Do směsi byl přidán benzyl(2S)-4-[2-[[*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,32 g, 361 umol, 1,00 eq) a Pd/C (0,10 g, čistota 10,0 %). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny v H₂ při tlaku 15 psi byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[[*(2R,4S)*-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-

yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,27 g, surový) jako žlutého oleje a použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M/2+1]: 377.

Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,27 g, surový) a TEA (182 mg, 1,80 mmol, 250 ul) v dichlormetanu (2,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (45,3 mg, 359 umol) při teplotě 0 °C. Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 0,5 h byla směs zklidněna methanolem (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 1/3) za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,16 g, 171 umol, výtěžek ve dvou krocích 48 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 806.

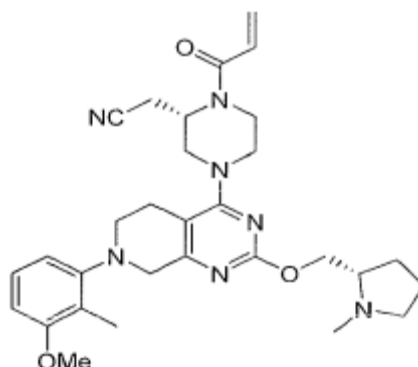
Krok G: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,16 g, 198 umol, 1,00 eq), KF (46,1 mg, 794 umol, 18,6 ul, 4,00 eq) a 18-crown-6 (210 mg, 794 umol, 4,00 eq) v THF (2,00 ml) byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA)/acetonitril]. Požadovaná frakce byla jímány a upravena na pH > 7 nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (2,00 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3 × 30,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 38 % – 66 %, 12 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4S)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 323,

36,3 mg, 63,9 umol, výtěžek 32 %, 98,1% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 568.

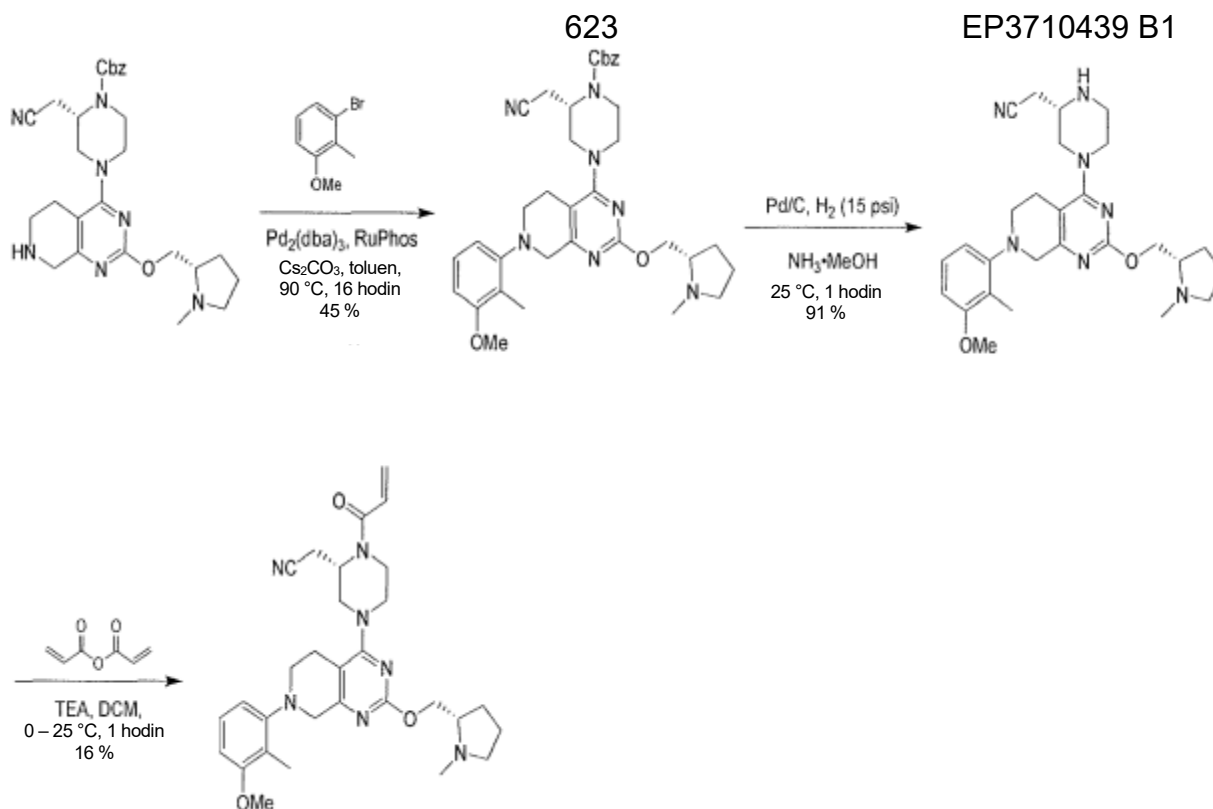
SFC: „OJ-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,25–8,18 (m, 1H), 7,91–7,83 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55–7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,46–6,35 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,20–4,53 (m, 1H), 4,47 (quin, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,34–4,19 (m, 3H), 4,14 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,02 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,46 (br dd, *J* = 6,0, 9,6 Hz, 2H), 3,36 (br s, 2H), 3,12 (br s, 1H), 3,07–2,90 (m, 3H), 2,90–2,67 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,35 (dd, *J* = 5,2, 9,6 Hz, 1H), 2,14–2,04 (m, 1H), 2,04–1,96 (m, 1H).

Příklad 324



2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-phenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 300 mg, 593 umol, 1,00 eq), 1-bromo-3-methoxy-2-methylbenzenu (239 mg, 1,19 mmol, 2 eq), Cs₂CO₃ (580 mg, 1,78 mmol, 3 eq), Pd₂(dba)₃, (109 mg, 119 umol, 0,2 eq) a RuPhos (83,1 mg, 178 umol, 0,3 eq) v toluenu (30 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin pod atmosférou N₂. K reakční směsi byla přidána H₂O (1 × 200 ml) a ethylacetát (1 × 250 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (1 × 200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány na pH = 7 přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (100 ml). Extrakty byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (170 mg, 270 umol, výtěžek 45 %, 99,2% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 626.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,43–7,33 (m, 5H), 7,16 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,80 (br dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,68 (br s, 1H), 4,45 (br dd, J = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 4,21–4,08 (m, 3H), 4,05 (s, 2H), 3,94 (br d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,67–3,56 (m, 1H), 3,32 (br d, J = 11,2 Hz, 3H), 3,24–3,01 (m, 3H), 2,95–2,67 (m, 8H), 2,32–2,10 (m, 5H), 2,00 (br s, 1H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (260 mg, 416 μmol , 1,00 eq), Pd/C (130 mg, 10% čistota) a NH_3 v MeOH (50 ml) byla třikrát odplyněna a profukována H_2 a poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře H_2 při tlaku 15 psi. Po odfiltrování katalyzátoru byl filtrát zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, 376 μmol , výtěžek 91 %, 92,4% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, $M+1$]: 492.

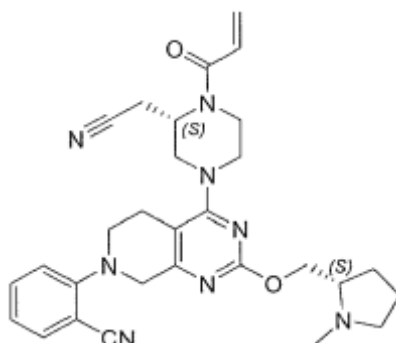
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, 407 μmol , 1,00 eq) a TEA (206 mg, 2,03 mmol, 283 μl , 5,00 eq) v DCM (10 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (41,0 mg, 325 μmol , 0,800 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem NaHCO_3 (5 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH_2Cl_2 (2 \times 25 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (ethylacetát/methanol = 20/1 až 3/1). Zbytek byl dále přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-methoxy-2-methyl-fenyl)-2-[(2S)-1-

methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 324, 35,2 mg, 63,6 umol, výtěžek 16 %, 98,7% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 546.

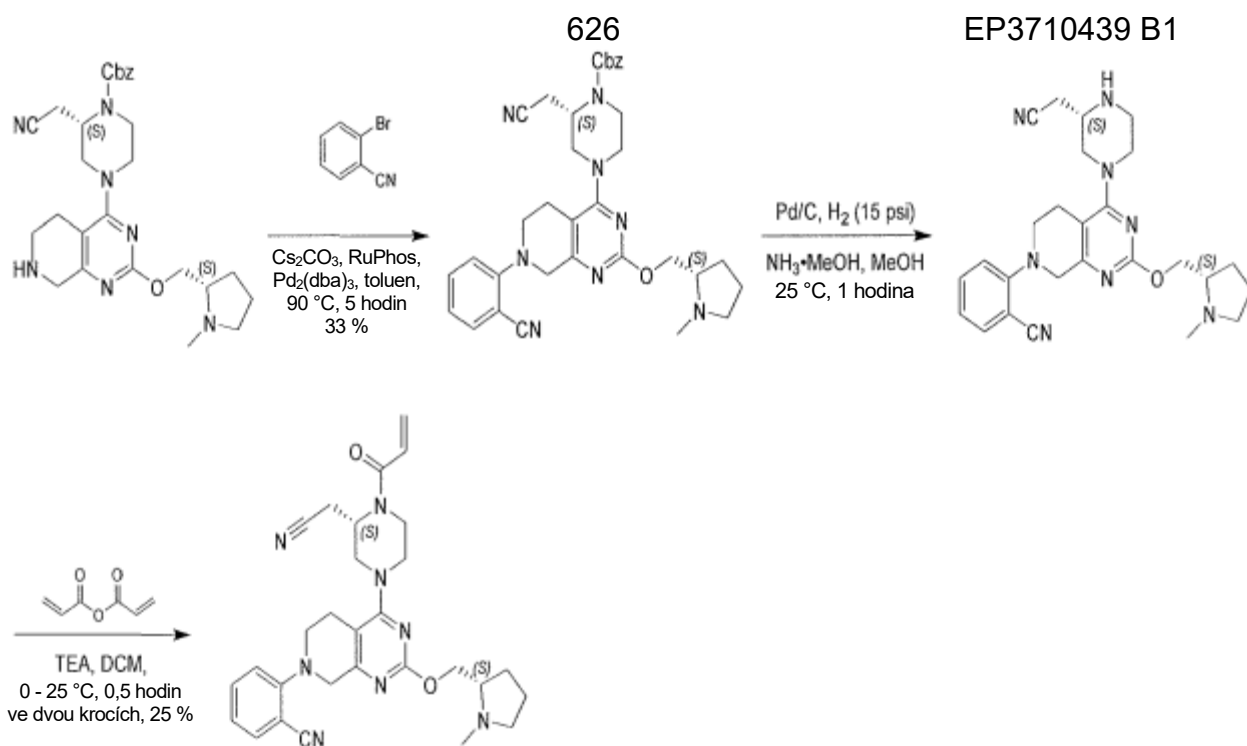
Podmínky SFC: „OD-3S_3_40_3ML kolona: Chiralcel OD-3 100×4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 8,0, 1H) 6,68 (d, *J* = 8,4, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,46–6,34 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,20–4,09 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,02–3,92 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (br s, 1H), 3,31 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,22 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,17–3,02 (m, 3H), 3,02–2,62 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,36–2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,91–1,70 (m, 2H).

Příklad 325



2-(1-akryloyl-4-(7-(7-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-kyanofenyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 320 mg, 633 umol, 1 eq) a 2-bromobenzonitrilu (230 mg, 1,27 mmol, 2 eq) v toluenu (30 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (619 mg, 1,90 mmol, 3 eq), RuPhos (59,1 mg, 127 umol, 0,2 eq), Pd₂(dba)₃ (58,0 mg, 63,3 umol, 0,1 eq) v jedné dávce. Směs byla třikrát odplyněna a profukována N₂, poté zahřáta na teplotu 90 °C a míchána po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (30 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (5 ml) a extrahovány ethylacetátem (100 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-kyanofenyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (139 mg, 210 umol, výtěžek 33 %, 91,5% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 607.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,62 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,56–7,49 (m, 1H), 7,42–7,33 (m, 5H), 7,09–7,00 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,38 (br dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,19–4,01 (m, 3H), 3,92 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,78 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,44–3,21 (m, 3H), 3,15–2,95 (m, 3H), 2,85–2,61 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,34–2,23 (m, 1H), 2,12–2,00 (m, 1H), 1,92–1,72 (m, 3H).

Krok B: 2-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]benzoni-tril.

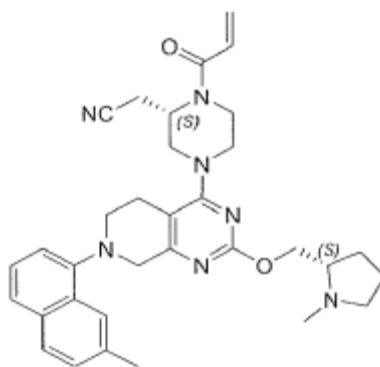
K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2-kyanofenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (160 mg, 264 μ mol, 1 eq) v MeOH (12 ml) byl přidán NH₃•MeOH (20 ml) a Pd/C (20 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez přečištění. Sloučenina 2-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]benzoni-tril (119 mg, surový) byla získána jako zelená pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 473,

Krok C: 2-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-1-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]benzoni-tril. Ke směsi 2-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]benzoni-trilu (119 mg, surový) a prop-2-enoylprop-2-enoátu (31,8 mg, 252 μ mol) v DCM (5 ml) byl přidán TEA (127 mg, 1,26 mmol, 175 μ l) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla zahřáta na teplotu 25 °C a míchána 0,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného NaHCO₃ (5 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí DCM (10 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (15 ml \times 1), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 43 % – 73 %, 12 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[4-[(3S)-3-(kyanomethyl)-4-prop-2-enoyl-piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-

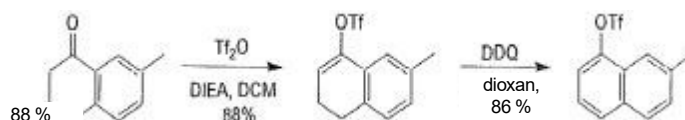
pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]benzonitril (PŘÍKLAD 325, 35,1 mg, 65,1 umol, výtěžek ve dvou krocích 25 %, 97,5% čistota) ve formě bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 527.

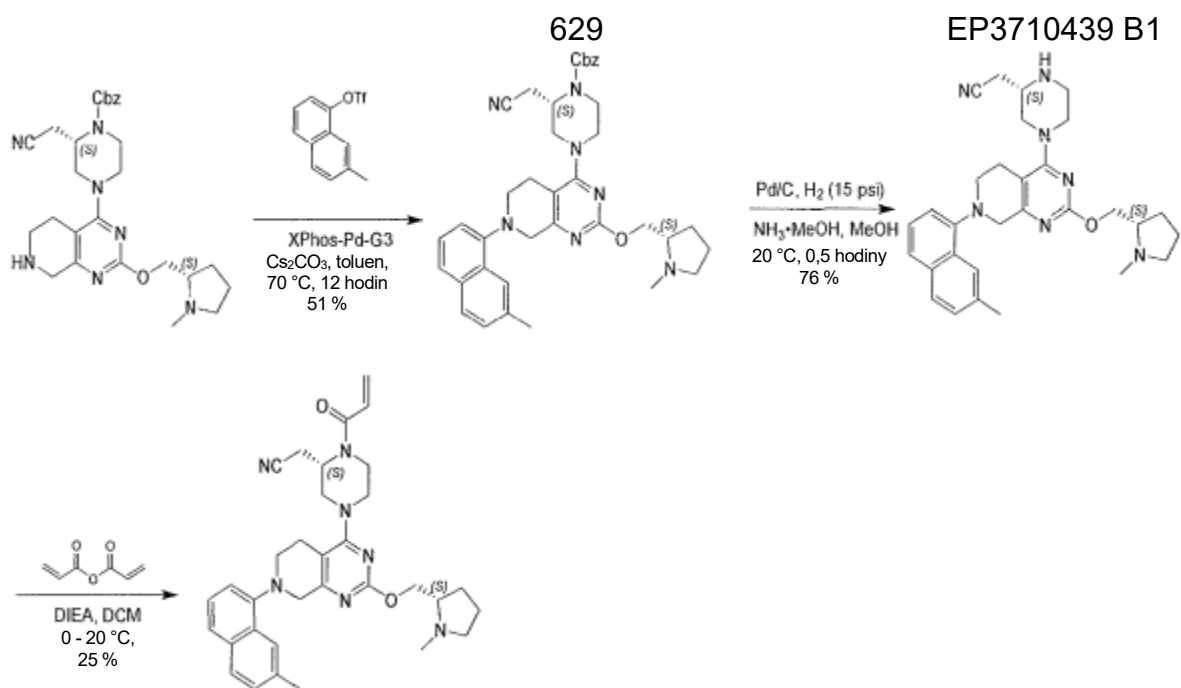
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10–7,00 (m, 2H), 6,59 (br s, 1H), 6,45–6,34 (m, 1H), 5,84 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,38 (dd, J = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,21–4,08 (m, 2H), 3,99 (br d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,86–3,52 (m, 2H), 3,39 (br s, 2H), 3,18–2,99 (m, 3H), 2,97–2,59 (m, 5H), 2,49 (s, 3H), 2,37–2,21 (m, 1H), 2,17–1,98 (m, 1H), 1,94–1,79 (m, 2H).

Příklad 326



2-((*S*)-1-akryloyl-4-(7-(7-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril





Krok A: methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluorometansulfonát. K roztoku 7-methyltetralin-1-onu (2,5 g, 15,6 mmol, 1,0 eq) v DCM (40 ml) byl přidán DIEA (6,05 g, 46,8 mmol, 8,15 ml, 3,0 eq) a Tf₂O (6,60 g, 23,4 mmol, 3,86 ml, 1,5 eq) v dávkách při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 0–20 °C po dobu 3 hodiny v N₂. Po dokončení byla do reakce pomalu přidána voda s ledem (40 ml); organická vrstva byla separována a poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=1 : 0) za vzniku (7-methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluorometansulfonátu (4,0 g, 13,7 mmol, výtěžek 88 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,18 (s, 1H), 7,12–7,06 (m, 2H), 6,02 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 2,85 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,54–2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H).

Krok B: (7-methyl-1-naftyl) trifluorometansulfonát. K roztoku (7-methyl-3,4-dihydronaftalen-1-yl) trifluorometansulfonátu (4,0 g, 13,7 mmol, 1,0 eq) v dioxanu (80,0 ml) byl přidán DDQ (6,21 g, 27,4 mmol, 2,0 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 105 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakce zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1 : 0). Produkt (7-methyl-1-naftyl) trifluorometansulfonát (3,4 g, 11,7 mmol, výtěžek 86 %) byl získán jako žlutý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,89–7,81 (m, 3H), 7,49–7,40 (m, 3H), 2,60 (s, 3H).

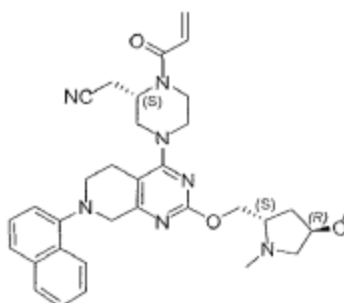
Krok C: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 1,20 g, 2,37 mmol, 1,0 eq) a (7-methyl-1-naftyl) trifluorometansulfonátu (1,03 g, 3,56 mmol, 1,50 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (1,55 g, 4,75 mmol, 2,0 eq) a XPhos-Pd-G3 (301 mg, 356 umol, 0,15 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (20,0 ml), poté extrahována ethylacetátem (2 × 15,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : methanol=20 : 1). Produkt benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (820 mg, 1,22 mmol, výtěžek 51 %, 95,9% čistota) byl získán ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 646.

Krok D: 2-[[2S)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (790 mg, 1,22 mmol, 1,0 eq) v MeOH (15,0 ml) byl přidán NH₃•MeOH (1,22 mmol, 15,0 ml, 1,0 eq) a Pd/C (500 mg, 10% čistota); suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a přečištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes filtrační pomůcku Celite a filtrační koláč byl promyt DCM (2 × 20 ml), filtrát byl zkoncentrován. Byl získán produkt 2-[[2S)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (490 mg, 934 umol, výtěžek 76 %, 97,5% čistota) ve formě bílé pevné látky, která byla použita v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

Krok E: 2-[(2S)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (490 mg, 958 umol, 1,0 eq) v DCM (8,0 ml) byl přidán DIEA (495 mg, 3,83 mmol, 667 ul, 4,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (121 mg, 958 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, ethylacetát/methanol=20/1), získaný surový produkt byl zkoncentrován a znovu přečištěn prep-HPLC ((kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 57 % – 87 %, 12 min), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(7-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 326, 133 mg, 235 umol, výtěžek 25 %, 99,6% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,00 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,43–7,32 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,69–6,49 (m, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,85 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,20–4,52 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,36–4,24 (m, 2H), 4,22–4,10 (m, 2H), 4,06–3,95 (m, 2H), 3,76–3,22 (m, 4H), 3,21–3,07 (m, 2H), 3,04–2,63 (m, 5H), 2,56 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,14–2,02 (m, 1H), 1,92–1,75 (m, 3H).

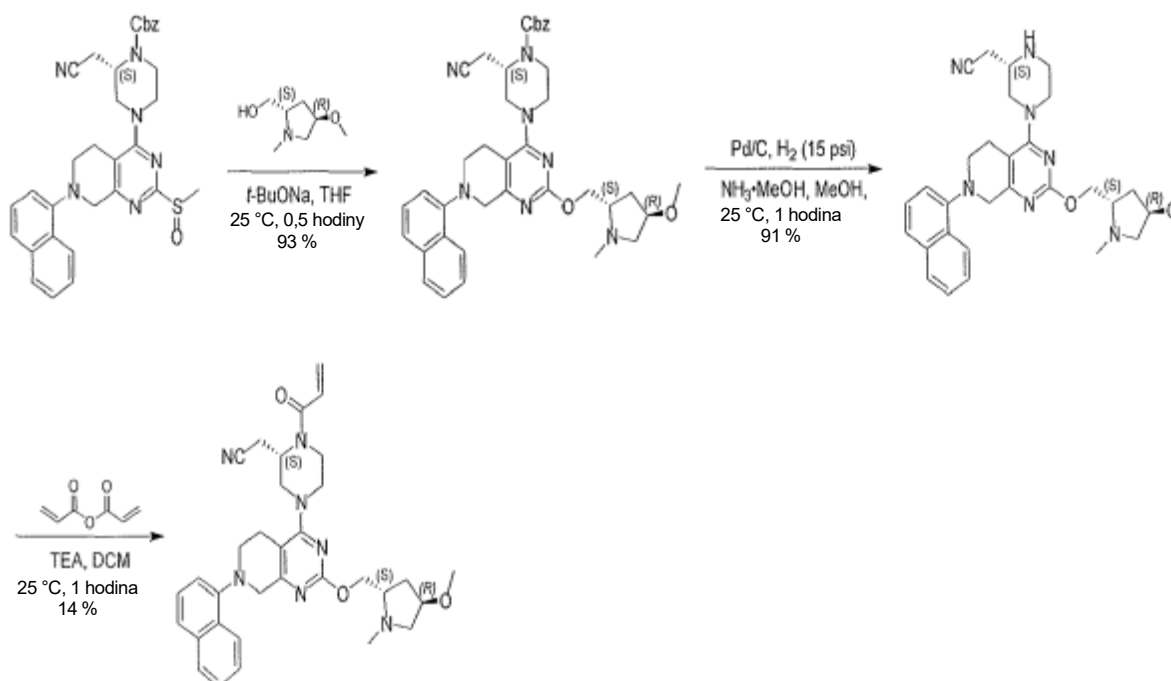
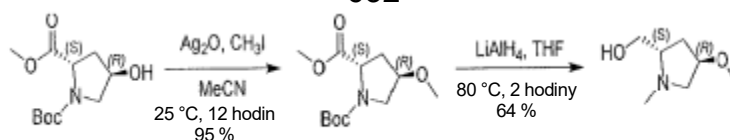
Příklad 327



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

632

EP3710439 B1



Krok 1: 1-*tert*-butyl 2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylát.

K roztoku 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4- hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (9 g, 36,7 mmol, 1 eq) v CH₃CN (150 ml) byl přidán Ag₂O (25,5 g, 110 mmol, 3 eq) a CH₃I (54,3 g, 383 mmol, 23,8 ml, 10,4 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 3 : 1). Sloučenina 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylát (9 g, 34,7 mmol, 95% výtěžek) byla získána jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,94–3,79 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 3,44–3,34 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92–2,53 (m, 2H), 2,40–2,25 (m, 4H), 2,12–1,99 (m, 1H), 1,89–1,79 (m, 1H).

Krok 2: [(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (5 g, 19,28 mmol, 1 eq) v THF (100 ml) byl přidán LiAlH₄ (2,20 g, 57,8 mmol, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným

roztokem Na₂SO₄ (6 ml). Poté byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Sloučenina [(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol (1,8 g, 12,4 mmol, výtěžek 64 %) byla získána jako bezbarvý olej a použita k dalšímu kroku přímo bez čištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,43–4,23 (m, 1H), 3,45–3,90 (m, 1H), 3,78–3,69 (m, 3H), 3,68–3,43 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,43–2,24 (m, 1H), 2,12–1,95 (m, 1H), 1,52–1,33 (m, 9H).

Krok A: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (600 mg, 4,13 mmol, 3 eq) a benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,38 mmol, 1 eq) v THF (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (397 mg, 4,13 mmol, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (30 ml) a promyta vodou (20 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/Me 200/1 až 20 : 1). Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (910 mg, 1,28 mmol, výtěžek 93 %, 93% čistota) jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 662.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (80 ml) při teplotě -60 °C po dobu 10 minut. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (850 mg, 1,28 mmol, 1 eq) v MeOH (30 ml) byl přidán výše uvedený NH₃•MeOH (20 ml) a suchý Pd/C (500 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-

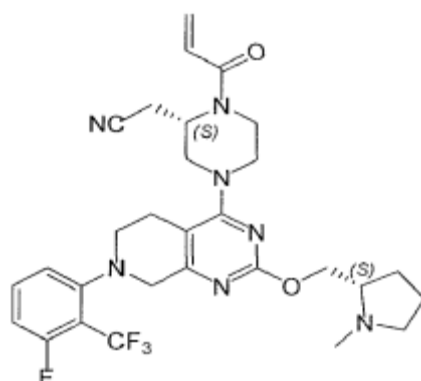
pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (620 mg, 1,18 mmol, výtěžek 91 %) ve formě bezbarvého oleje a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 528.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (620 mg, 1,18 mmol, 1 eq) v dichlormetanu (10 ml) byl přidán TEA (1,19 g, 11,7 mmol, 1,64 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl při teplotě 0 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (118 mg, 940 umol, 0,8 eq) v dichlormetanu (1 ml). Výsledná směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml). Poté byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována dichlormetanem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, EA/MeOH = 100/1 až 10 : 1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (101 mg, 167 umol, výtěžek 14 %, 96,6% čistota) byla získána po lyofilizaci ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 582.

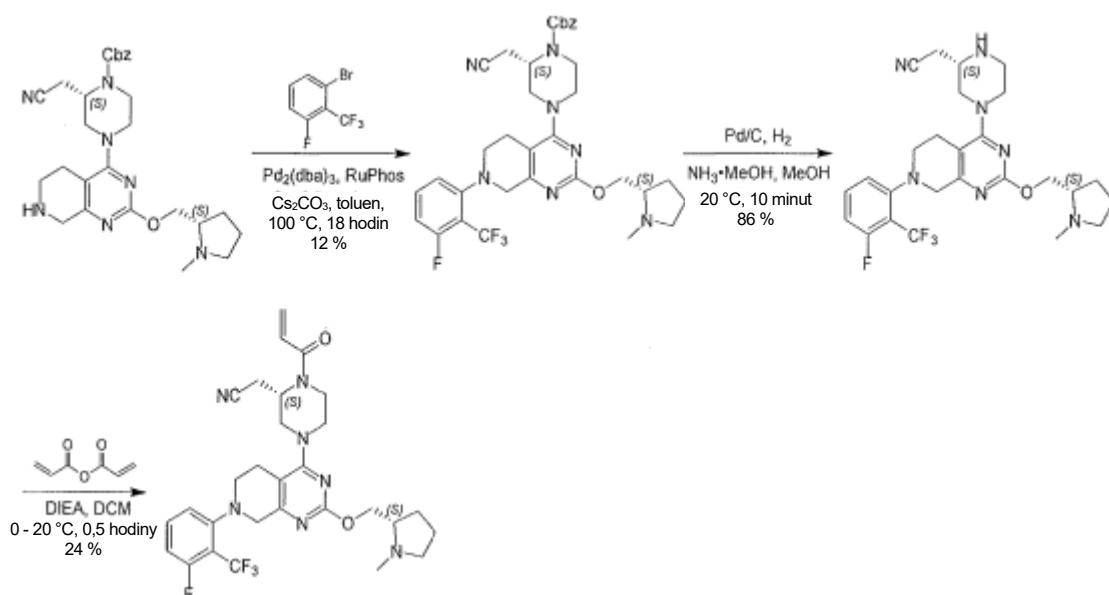
Podmínky SFC: kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220nm.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,26–8,17 (m, 1H), 7,91–7,82 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,41 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,21–4,53 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 4,4, 10,4 Hz, 1H), 4,34–4,17 (m, 3H), 4,13 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,04–3,93 (m, 2H), 3,70–3,42 (m, 3H), 3,31 (s, 5H), 3,22–2,69 (m, 7H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 5,6, 9,6 Hz, 1H), 2,14–2,04 (m, 11H), 2,02–1,91 (m, 1H).

Příklad 328



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,0 g, 1,98 mmol, 1,0 eq) a 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzen (2,88 g, 11,9 mmol, 6,0 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (1,29 g, 3,96 mmol, 2,0 eq), RuPhos (185 mg, 396 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (272 mg, 297 umol, 0,15 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 18 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (30,0 ml), poté extrahována ethylacetátem

(2 × 20,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : methanol=20 : 1). Získaný produkt byl poté znovu přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA v MeCN), získaný produkt byl upraven pomocí NaHCO₃ v pevném skupenství na pH~7, směs byla extrahována ethylacetátem (2 × 15,0 ml) a organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Produkt benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (160 mg, 236 umol, výtěžek 12 %, 98% čistota) byl získán ve formě hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 668.

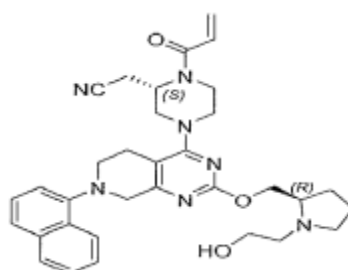
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (460 mg, 689 umol, 1,0 eq) v MeOH (10 ml) byl přidán Pd/C (300 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (10 ml); suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a přečištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla reakce přefiltrována přes filtrační pomůcku Celite a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (320 mg, 591 umol, výtěžek 86 %, 98% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 534.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (320 mg, 599 umol, 1,0 eq) v DCM (8,0 ml) byl přidán DIEA (310 mg, 2,40 mmol, 418 ul, 4,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (75,6 mg, 599 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, ethylacetát/methanol=20/1), získaný produkt byl poté

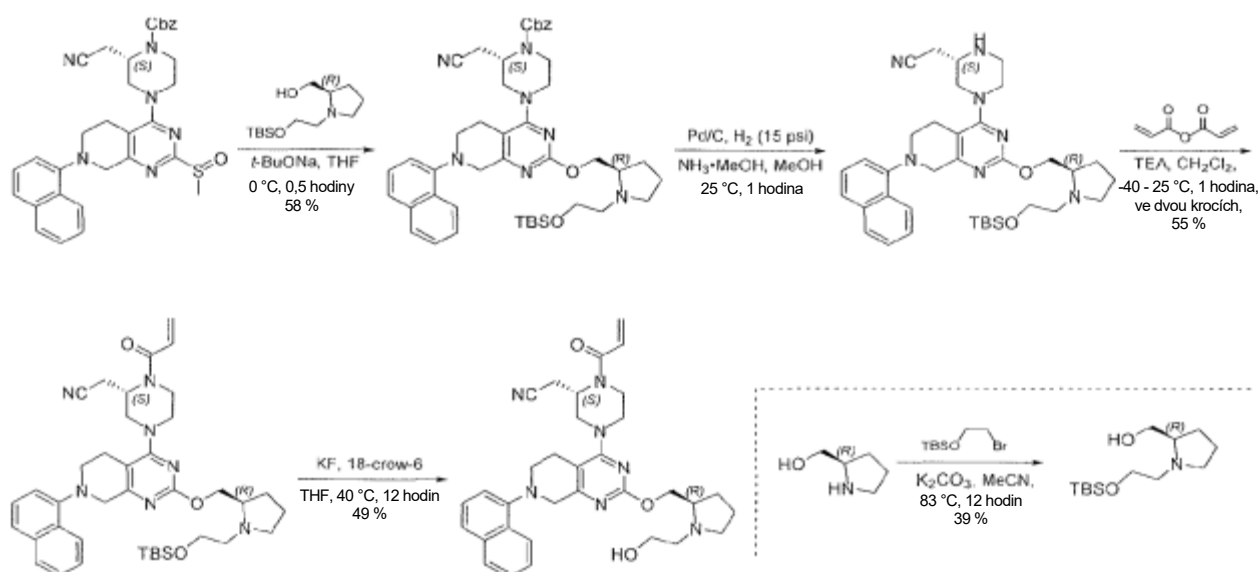
zkonzentrován a znovu přečištěn prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 51 % – 81 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (86,8 mg, 145 umol, výtěžek 24 %, 98% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 588.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,55–7,45 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02–6,91 (m, 1H), 6,68–6,53 (m, 1H), 6,41 (dd, $J = 1,6, 16,8$ Hz, 1H), 5,85 (br d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,11–4,52 (m, 1H), 4,39 (dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 6,8, 10,4$ Hz, 1H), 4,14–4,07 (m, 3H), 3,98 (br d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,72–3,52 (m, 1H), 3,42–3,25 (m, 2H), 3,23–2,58 (m, 9H), 2,49 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,13–2,01 (m, 1H), 1,91–1,73 (m, 3H).

Příklad 329



2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložení: [(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanol. Směs [(2R)-pyrrolidin-2-yl]methanolu (0,50 g, 4,94 mmol, 481 μ l, 1,00 eq), 2-bromoethoxy-*tert*-butyl-dimethyl-silanu (1,18 g, 4,94 mmol, 1,00 eq) a K₂CO₃ (3,42 g, 24,7 mmol, 5,00 eq) v acetonitrilu (30,0 ml) byla míchána při teplotě 83 °C po dobu 12 hodin. Směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/methanol = 10/1) za vzniku [(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanolu (0,50 g, 1,93 mmol, výtěžek 39 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,60 (dd, *J* = 3,6, 10,8 Hz, 1H), 3,36 (dd, *J* = 3,6, 10,8 Hz, 1H), 3,20 (td, *J* = 4,4, 9,2 Hz, 1H), 2,89 (td, *J* = 6,4, 12,8 Hz, 1H), 2,74–2,65 (m, 1H), 2,50 (td, *J* = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 2,42–2,32 (m, 1H), 1,92–1,81 (m, 1H), 1,78–1,66 (m, 3H), 0,90 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H), 0,07 (d, *J* = 0,4 Hz, 6H).

Krok A: benzyl(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanolu (344 mg, 1,33 mmol, 1,10 eq) v THF (10,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (232 mg, 2,41 mmol, 2,00 eq) a benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 64, 0,70 g, 1,21 mmol, 1,00 eq) při teplotě 0 °C. Po 0,5 h míchání při teplotě 0 °C byla směs zředěna ethylacetátem (10,0 ml), promyta vodou (1 \times 10,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, ethylacetát/petrolether = 3/1) za vzniku benzyl(2S)-4-[2-[[[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,60 g, 704 μ mol, výtěžek 58 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 776.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,23–8,18 (m, 1H), 7,90–7,83 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,46–7,34 (m, 6H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,34 (br dd, *J* = 4,2, 10,6 Hz, 1H), 4,30–4,20 (m, 2H), 4,17–3,89 (m, 4H), 3,75 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,49 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,38–3,13 (m,

4H), 3,10–2,90 (m, 4H), 2,89–2,70 (m, 3H), 2,63–2,52 (m, 1H), 2,41–2,31 (m, 1H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,87–1,73 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,05 (d, $J = 1,2$ Hz, 6H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do methanolu (50,0 ml) při teplotě -78 °C po dobu 10 minut. K výše uvedenému roztoku byl přidán benzyloxy(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,60 g, 773 umol, 1,00 eq) a Pd/C (0,1 g, 10% čistota). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny v H₂ při tlaku 15 psi byl katalyzátor odfiltrován a filtrační koláč byl promyt THF (10,0 ml). Filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,50 g, surový) jako žlutého oleje a použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M/2+1]: 321.

Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,50 g, surový) a TEA (394 mg, 3,89 mmol, 542 ul) v dichlormetanu (5,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (98,2 mg, 779 umol) při teplotě -40 °C. Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny byla směs zchlazena nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 10/1) za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,35 g, 427 umol, výtěžek ve dvou krocích 55 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 696.

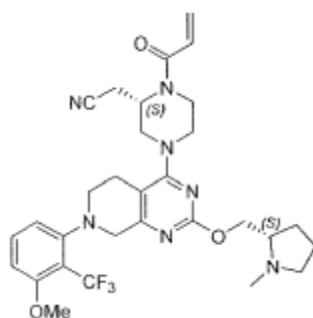
Krok D: 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[(2S)-4-[2-[(2R)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-

pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,35 g, 503 umol, 1,00 eq), KF (146 mg, 2,51 mmol, 58,9 ul, 5,00 eq) a 18-CROWN-6 (665 mg, 2,51 mmol, 5,00 eq) v THF (5,00 ml) byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [(0,10% TFA)/acetonitril] a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150 * 25 mm * 10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R)*]-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 329, 146 mg, 245 umol, výtěžek 49 %, 97,7% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:582.

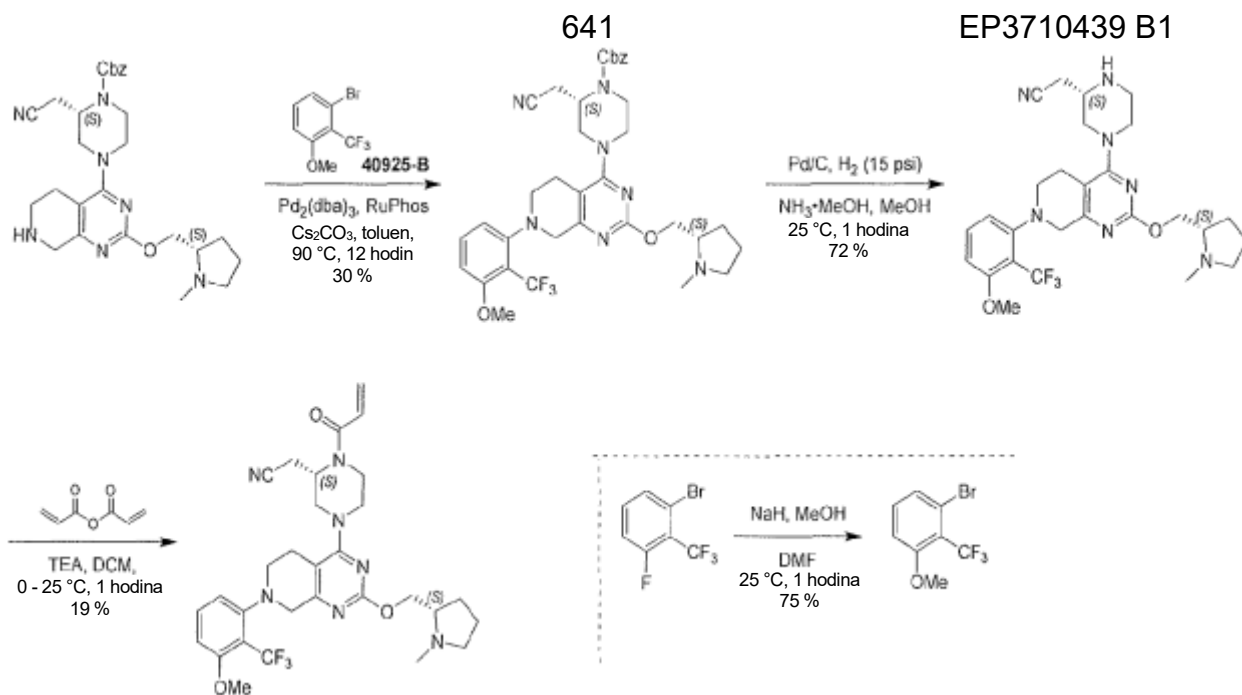
Podmínky SFC: „ kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ =8,29–8,18 (m, 1H), 7,95–7,82 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,46–6,31 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,19–4,47 (m, 1H), 4,38–4,22 (m, 3H), 4,21–4,09 (m, 2H), 4,02 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,71–3,57 (m, 2H), 3,53–3,27 (m, 3H), 3,22–2,76 (m, 9H), 2,62 (td, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,41–2,28 (m, 1H), 2,11–1,95 (m, 1H), 1,89–1,77 (m, 3H).

Příklad 330



2-[(2*S*)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložení: 1-bromo-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)benzen. K roztoku MeOH (264 mg, 8,23 mmol, 333 ul, 2,00 eq) v DMF (25,0 ml) byl přidán NaH (329 mg, 8,23 mmol, 60% čistota v minerálním oleji, 2,00 eq). Roztok byl míchán při pokojové teplotě (25 °C) po dobu 30 minut a poté byl přidán 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzen (1,00 g, 4,12 mmol, 1,00 eq). Roztok byl míchán při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zředěna vodou (50 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 50 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 1/0 až 100/1) za vzniku 1-bromo-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)benzenu (880 mg, 3,11 mmol, výtěžek 75 %, 90,0% čistota) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,34–7,27 (m, 2H), 6,99 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H).

Krok A: (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 65, 550 mg, 1,09 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-3-methoxy-2-(trifluoromethyl)benzen (416 mg, 1,63 mmol, 1,50 eq), RuPhos (152 mg, 326 umol, 0,30 eq), Cs₂CO₃ (1,06 g, 3,26 mmol, 3,00 eq) a Pd₂(dba)₃ (149 mg, 163 umol,

0,15 eq) v toluenu (30,0 ml) byl odplyněn a poté zahříván na teplotu 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (10 ml) a extrahován pomocí EtOAc (2 × 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Jímané požadované frakce byly neutralizovány nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, zkoncentrovány ve vakuu pro odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 × 100 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (230 mg, 321 umol, výtěžek 30 %, 94,9% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 680.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (230 mg, 338 umol, 1,00 eq) v MeOH (4,00 ml) byl přidán NH₃/MeOH (7 M, 4,00 ml) a Pd/C (70,0 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byl katalyzátor odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 242 umol, výtěžek 72 %, 88,1% čistota) jako žluté pevné látky která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 546.

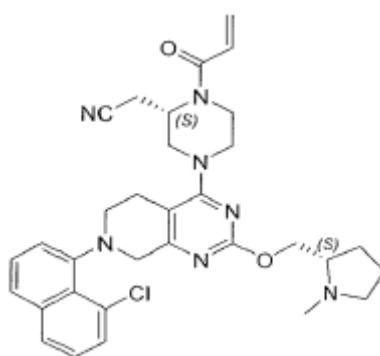
Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 242 umol, 1,00 eq) a TEA (122 mg, 1,21 mmol, 168 ul, 5,00 eq) v DCM (3,00 ml) byl po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (30,5 mg, 242 umol, 1,00 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla

míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna MeOH (0,1 ml) a vodou (2 ml). Vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (2 × 8 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (EtOAc/MeOH 7/1) a poté prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 50 % – 80 %, 12 min) a lyofilizován za vzniku 2-[(2S)-4-[7-[3-methoxy-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 330, 28,2 mg, 45,6 umol, výtěžek 19 %, 96,8% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 600.

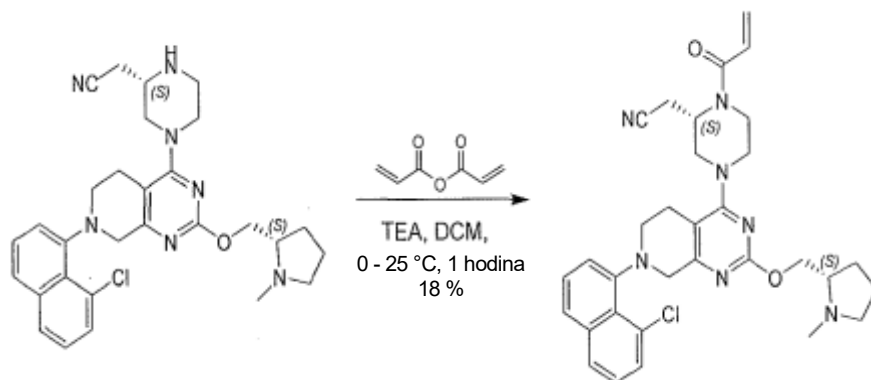
Podmínky SFC: kolona: Chiralcel OD-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220nm.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,42 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,46–6,34 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,21–4,02 (m, 4H), 4,01–3,77 (m, 5H), 3,75–3,21 (m, 3H), 3,20–2,98 (m, 3H), 2,97–2,56 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,35–2,23 (m, 1H), 2,12–1,98 (m, 1H), 1,91–1,72 (m, 3H).

Příklad 331



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



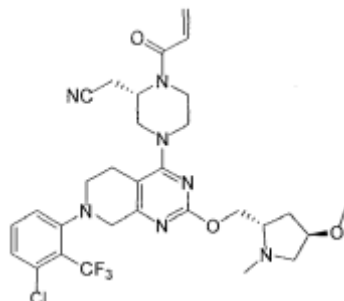
Krok A: 2-[(2S)-4-(7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (700 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq, 2 HCl) a TEA (1,76 g, 17,4 mmol, 2,42 ml, 15,0 eq) v bezvodém DCM (17,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (146 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Při dokončení byla směs zklidněna MeOH (1 ml) a vodou (10 ml). Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (2 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 2/1 až 0/1) a poté prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 52 % – 82 %, 12 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 331, 122 mg, 205 umol, výtěžek 18 %, 98,5% čistota), která byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:586.

Podmínky SFC: kolona: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% *iso*-propanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

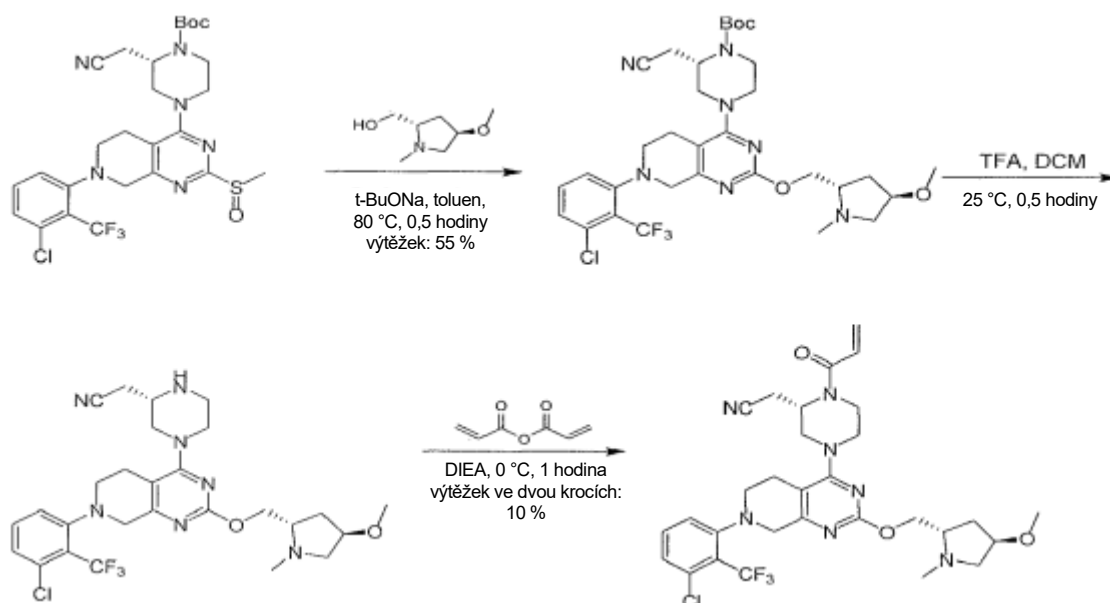
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 13,2 Hz, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,45–6,33 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,49–4,30 (m, 2H), 4,22–3,66 (m, 5H), 3,63–3,32 (m, 2H), 3,32–

2,97 (m, 5H), 2,91–2,52 (m, 4H), 2,48 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,36–2,21 (m, 1H), 2,12–1,96 (m, 1H), 1,86–1,70 (m, 3H).

Příklad 332



2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 751 μmol , 1,0 eq) a [(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (218 mg, 1,50 mmol, 2,0 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (144 mg, 1,50 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zklidněna přidáním H₂O (10,0 ml)

při teplotě 20 °C a reakční směs byla extrahována EA (20,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/1 až EA/MeOH = 10/1). Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,30 g, 413 umol, výtěžek 55%, 93,7% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 680.

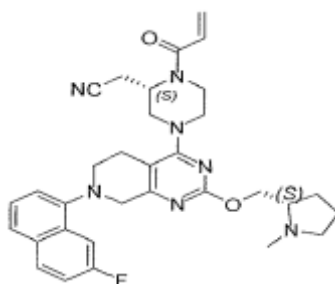
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (270 mg, 397 umol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byla přidána TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 ml, 68,1 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byl získán produkt 2-[[2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, surový, 2TFA) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 580.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, 371 umol, 1,0 eq, 2TFA) v DCM (3,0 ml) byl přidán DIEA (480 mg, 3,71 mmol, 647 ul, 10,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna přidávkem MeOH (10,0 ml) při teplotě 20 °C a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 50 % – 80 %, 12 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[[2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

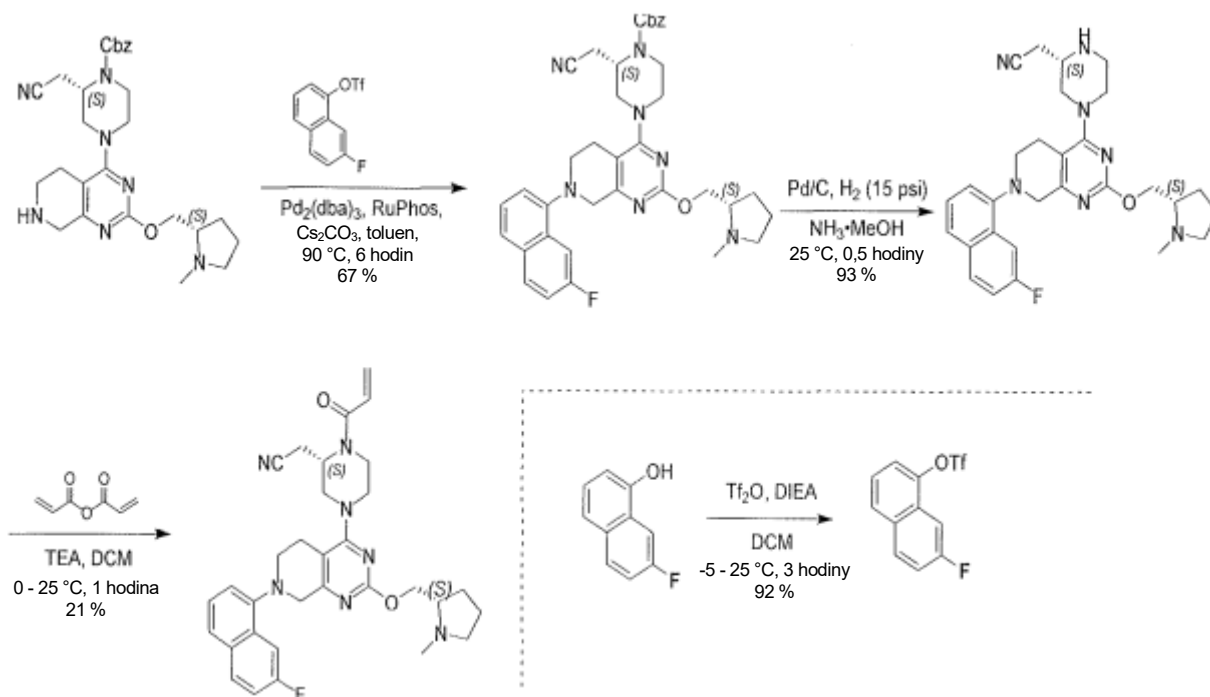
d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (27,6 mg, 43,5 umol, výtěžek ve dvou krocích 10 %, 100% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1J: 634.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,44–7,37 (m, 1H), 7,32–7,40 (m, 1H) 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,57 (br, d, *J* = 14,1 Hz, 1H), 6,44–6,37 (m, 1H), 5,84 (br, d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,1 (br, s, 1H), 4,45–4,35 (m, 1H), 4,19 (br, dd, *J* = 5,9, 10,9 Hz, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,00–3,90 (m, 2H), 3,75–3,4 (m, 2H), 3,40–3,00 (m, 8H), 3,00–2,65 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,38–2,28 (m, 1H), 2,15–2,00 (m, 1H), 2,00–1,90 (m, 1H).

Příklad 333



2-[(2*S*)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložení: (7-fluoro-1-naftyl) trifluorometansulfonát. K roztoku 7-fluoronaftalen-1-olu (980 mg, 6,04 mmol, 1 eq) a DIEA (2,34 g, 18,1 mmol, 3,16 ml, 3 eq) v DCM (40 ml) byl při teplotě -5 °C po kapkách přidán Tf₂O (2,56 g, 9,07 mmol, 1,50 ml, 1,5 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 3 hodin. Poté byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 100/1 až 10/1). Sloučenina (7-fluoro-1-naftyl) trifluorometansulfonát (1,63 g, 5,54 mmol, výtěžek 92 %) byla získána jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,92 (dd, *J* = 5,6, 9,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,4, 9,9 Hz, 1H), 7,56–7,50 (m, 1H), 7,49–7,43 (m, 1H), 7,42–7,34 (m, 1H).

Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 330 mg, 463 umol, 1 eq), (7-fluoro-1-naftyl) trifluorometansulfonátu (273 mg, 927 umol, 2 eq), Pd₂(dba)₃ (84,9 mg, 92,7 umol, 0,2 eq), RuPhos (64,9 mg, 139 umol, 0,3 eq) a Cs₂CO₃ (453 mg, 1,39 mmol, 3 eq) v toluenu (30 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 6 hodin pod atmosférou N₂. K reakční směsi byla přidána H₂O (1 × 200 ml) a ethylacetát (1 × 250 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (1 × 200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány na pH = 7 přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a poté extrahovány ethylacetátem (1 × 200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 308 umol, 100% čistota, výtěžek 67 %) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 650.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,80–7,70 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,36–7,24 (m, 6H), 7,24–7,16 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,19–5,09 (m,

2H), 4,62 (br s, 1H), 4,51 (dd, $J = 6,0, 11,2$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 5,6, 11,3$ Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,11–3,99 (m, 2H), 3,90 (br d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,38–3,11 (m, 5H), 3,08–2,95 (m, 2H), 2,93–2,71 (m, 3H), 2,70–2,62 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,53–2,42 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 1H), 1,96–1,75 (m, 3H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (810 mg, 1,25 mmol, 1 eq), Pd/C (400 mg, 10% čistota) a NH₃ v MeOH (7 M, 150 ml) byla třikrát odplyněna a profukována H₂ a poté byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny v atmosféře H₂ při tlaku 15 psi. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (600 mg, 1,16 mmol, výtěžek 93 %, 99,4% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 516.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) $\delta = 7,89$ – $7,79$ (m, 2H), 7,61 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32– $7,24$ (m, 1H), 7,19 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 5,6, 10,9$ Hz, 1H), 4,30– $4,19$ (m, 3H), 4,05 (br d, $J = 12,4$ Hz, 1H), 3,88 (br d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,37– $3,21$ (m, 4H), 3,19– $3,09$ (m, 2H), 3,06– $2,84$ (m, 5H), 2,61– $2,53$ (m, 5H), 2,47– $2,36$ (m, 1H), 2,19– $2,08$ (m, 1H), 1,97– $1,76$ (m, 3H).

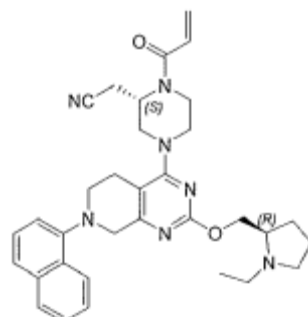
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (600 mg, 1,16 mmol, 1 eq) a TEA (589 mg, 5,82 mmol, 810 μ l, 5 eq) v DCM (30 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (117 mg, 931 μ mol, 0,8 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (10 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH₂Cl₂ (2 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 50 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, ethylacetát/methanol = 20/1 až 3/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona:

waters xbridge 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 50 % – 80 %, 10 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 333, 139 mg, 244 umol, výtěžek 21 %, 100% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

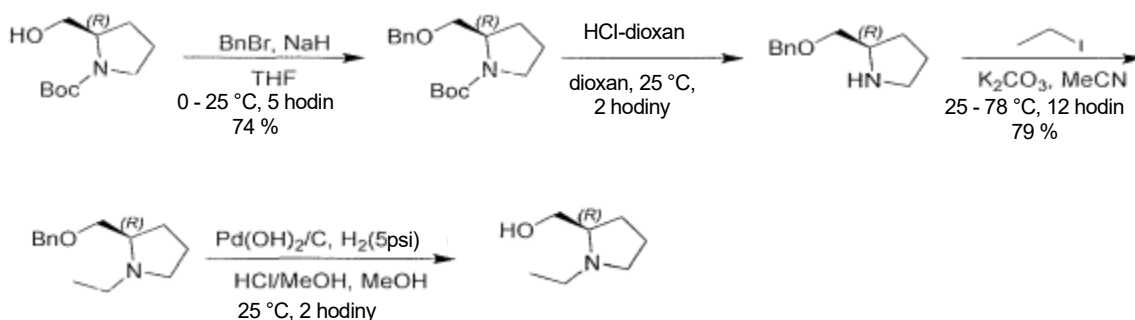
Podmínky SFC: „kolona: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

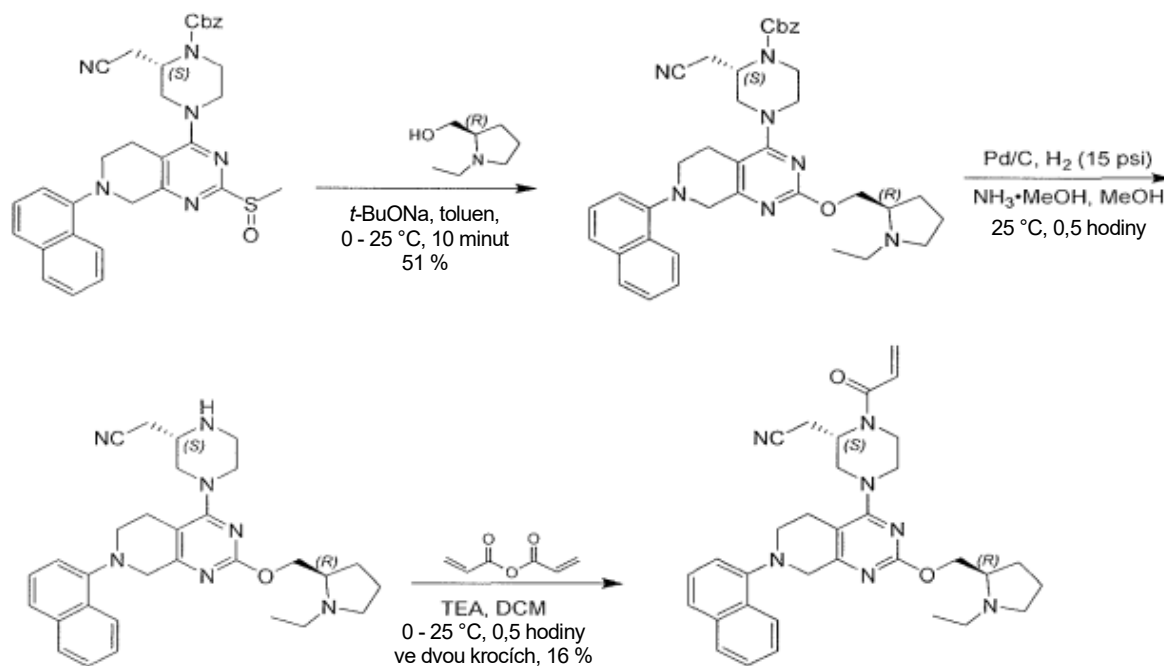
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,92–7,80 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33–7,25 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,62 (br s, 1H), 6,47–6,37 (m, 1H), 5,85 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,27–4,52 (m, 1H), 4,41 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H), 4,22–4,10 (m, 2H), 4,09–3,87 (m, 2H), 3,77–3,25 (m, 2H), 3,24–3,06 (m, 3H), 3,05–2,59 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,38–2,23 (m, 1H), 2,15–2,00 (m, 1H), 1,99–1,81 (m, 3H).

Příklad 334



2-(1-akryloyl-4-(7-(7-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril





Krok A: *tert*-butyl(2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát.

K roztoku NaH (1,11 g, 27,8 mmol, čistota 60 %, 1,2 eq) v THF (80 ml) byl přidán roztok *tert*-butyl(2*R*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (4,67 g, 23,2 mmol, 1 eq) v THF (20 ml) při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. BnBr (5,95 g, 34,8 mmol, 4,13 ml, 1,5 eq) byl přidán po kapkách při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem chloridu amonného (20 ml) při teplotě 0 °C a poté zředěna ethylacetátem (2 × 100 ml). Organické vrstvy byly promyty vodou (1 × 150 ml) a solným roztokem (1 × 150 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 2/1). Sloučenina *tert*-butyl(2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát (5,03 g, 17,3 mmol, výtěžek 74 %) byla získána jako bezbarvý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,37–7,14 (m, 5H), 4,47 (br s, 2H), 4,07–3,77 (m, 1H), 3,67–3,07 (m, 4H), 2,08–1,68 (m, 4H), 1,38 (s, 9H).

Krok B: (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin. Ke směsi *tert*-butyl(2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (4 g, 13,7 mmol, 1 eq) v dioxanu (80 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 120 ml, 35 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku.

Surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího přečištění. Sloučenina (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin (3,13 g, surový, HCl) byla získána jako bílá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9,76 (br s, 1H), 9,11 (br s, 1H), 7,43–7,23 (m, 5H), 4,55 (s, 2H), 3,75–3,61 (m, 3H), 3,13 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,07–1,76 (m, 3H), 1,66–1,56 (m, 1H).

Krok C: (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethyl-pyrrolidin. Ke směsi (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidinu (3 g, surový, HCl) a iodoetanu (2,05 g, 13,2 mmol, 1,05 ml) v CH₃CN (65 ml) byl přidán K₂CO₃ (1,82 g, 13,2 mmol) v dávce při teplotě 25 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h., poté zahřáta na teplotu 78 °C a míchána po dobu 11 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (30 ml × 2), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až ethylacetát/methanol = 5/1). Sloučenina (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethyl-pyrrolidin (2,41 g, 10,4 mmol, výtěžek ve dvou krocích 79 %, 95% čistota) byla získána jako hnědý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,30–7,18 (m, 5H), 4,47 (s, 2H), 3,46 (dd, *J* = 4,8, 9,2 Hz, 1H), 3,30 (dd, *J* = 6,4, 9,2 Hz, 1H), 3,10 (ddd, *J* = 2,4, 6,8, 8,8 Hz, 1H), 2,88 (qd, *J* = 7,6, 12,4 Hz, 1H), 2,62–2,49 (m, 1H), 2,24 (qd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 2,14–2,03 (m, 1H), 1,92–1,80 (m, 1H), 1,78–1,51 (m, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Krok D: [(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku (2*R*)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethyl-pyrrolidinu (2 g, 9,12 mmol, 1 eq) v MeOH (60 ml) byl přidán HCl/MeOH (4 M, 30 ml, 13,2 eq) pro úpravu pH na 3~4 a poté byl v N₂ přidán Pd(OH)₂/C(300 mg, 20% čistota). Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (50 psi) při teplotě 25 °C po dobu 12 hodin. Katalyzátor byl přefiltrován a zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. Sloučenina [(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanol (1,68 g, surový, HCl) byla získána jako žlutá pevná látka.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 3,88 (dd, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 3,75–3,45 (m, 4H), 3,21–3,08 (m, 2H), 2,30–1,82 (m, 4H), 1,37 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Krok E: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-[[*(2R)*-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. [(*2R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanol (334 mg, 2,01 mmol, 1,95 eq, HCl) byl rozpuštěn v nasyceném roztoku uhličitanu sodného (5 ml) a poté extrahován ethylacetátem (2 × 10 ml). Extrakty byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 600 mg, 1,03 mmol, 1 eq) a výše uvedeného zbytku v toluenu (35 ml) byl přidán *t*-BuONa (298 mg, 3,10 mmol, 3 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N_2 . Směs byla zahřáta na teplotu 25 °C a byla míchána po dobu 10 minut. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (20 ml) a pH upraveno na hodnotu 8–9 pomocí 2M HCl při teplotě 0 °C, poté extrahována ethylacetátem (20 ml × 2). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (15 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (3 ml) a extrahovány ethylacetátem (100 ml × 2). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (350 mg, 526 μmol , výtěžek 51 %, 97,1% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 646.

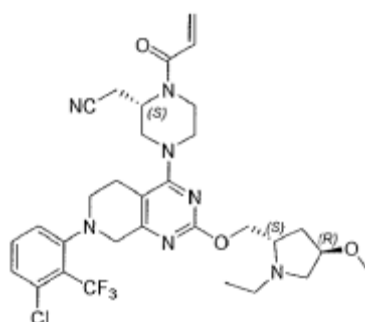
Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[[*(2R)*-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (305 mg, 472 μmol , 1 eq) v MeOH (40 ml) a $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (20 ml) byl přidán Pd/C (300 mg, 10% čistota) v N_2 . Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H_2 . Směs byla míchána v H_2 (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího čištění. Sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[*(2R)*-1-

ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (240 mg, surový) byla získána jako zelená pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 512.

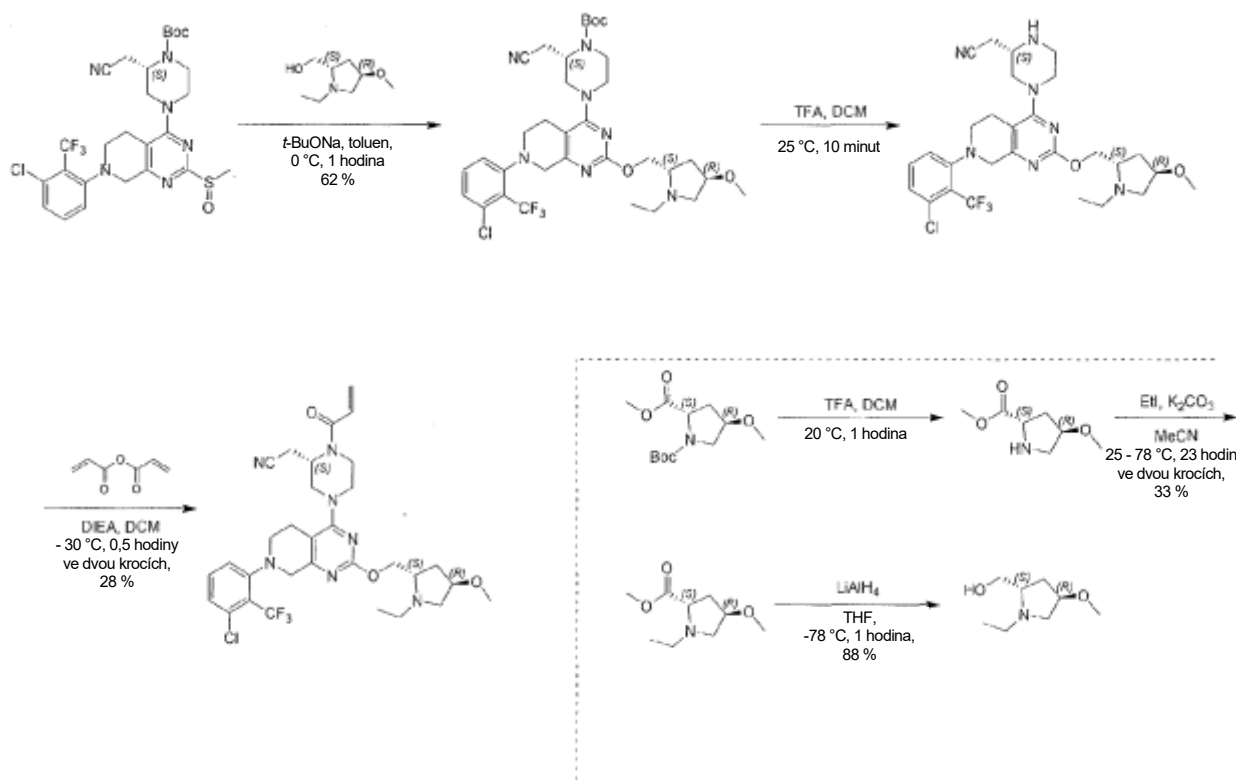
Krok G: 2-[(2*S*)-4-[2-[(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-[2-[(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (240 mg, surový) v DCM (10 ml) byl přidán TEA (237 mg, 2,35 mmol, 326 ul), poté prop-2-enoylprop-2-enoát (59,2 mg, 469 umol) v dávce při teplotě 0 °C, v N₂. Směs byla zahřáta na teplotu 25 °C a míchána po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (2 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí DCM ml (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (15 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 50/1 až ethylacetát/methanol = 5/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 59 % – 89 %, 12 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-4-[2-[(2*R*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 334, 44,2 mg, 75,2 umol, výtěžek ve dvou krocích 16 %, 96,4% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 566.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,24–8,18 (m, 1H), 7,90–7,83 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54–7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,47–6,35 (m, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,39 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,35–4,21 (m, 2H), 4,19–4,09 (m, 2H), 4,02 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,47 (br s, 2H), 3,34 (br s, 2H), 3,26–3,07 (m, 3H), 3,05–2,63 (m, 5H), 2,44 (br dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 2,26 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,12–1,94 (m, 1H), 1,80 (br d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 1,15 (br t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 335



2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S,4R)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: methyl(2S,4R)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylát. K roztoku O1-*tert*-butyl-O2-methyl(2S,4R)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (5,00 g, 19,3 mmol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byla přidána TFA (7,70 g, 67,5 mmol, 5,0 ml, 3,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována. Produkt methyl(2S,4R)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylát (3,0 g, surový, TFA) byl získán jako žlutý olej.

Krok 2: methyl(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-karboxylát. K roztoku methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-2-karboxylátu (3,0 g, 11,0 mmol, 1,0 eq, TFA) a K₂CO₃ (4,55 g, 32,9 mmol, 3,0 eq) v MeCN (30,0 ml) byl po částech přidán iodoetan (1,71 g, 11,0 mmol, 878 ul, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny a zahřáta na teplotu 78 °C, poté míchána při teplotě 78 °C po dobu 11 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE : EA=10 : 1 – EA : MeOH=10 : 1) za vzniku methyl(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-karboxylátu (1,20 g, 6,41 mmol, výtěžek ve dvou krocích 33 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 4,04–3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,55–3,33 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,83–2,70 (m, 1H), 2,53–2,35 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 5,6, 8,0 Hz, 2H), 1,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Krok 3: [(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku methyl(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-karboxylátu (1,20 g, 6,41 mmol, 1,0 eq) v THF (15,0 ml) byl přidán LiAlH₄ (730 mg, 19,2 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě -78 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným Na₂SO₄ (0,30 ml) a přefiltrována, promyta THF (10,0 ml). Matečný roztok byl zkoncentrován. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE : EA=10 : 1 – EA : MeOH=5 : 1) za vzniku [(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methanolu (600 mg, 3,77 mmol, výtěžek 59 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 3,92–3,83 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,2, 10,8 Hz, 1H), 3,49–3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,89–2,76 (m, 2H), 2,40–2,27 (m, 2H), 2,07–1,97 (m, 1H), 1,93–1,82 (m, 1H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Krok A: terc-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methanolu (266 mg, 1,67 mmol, 2,00 eq) v THF (5,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (241 mg, 2,50 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené kapalině přidán *terc*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (500 mg, 835 umol, 1,0 eq). Po přidání byla

směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn pomocí kolonové chromatografie (SiO₂, PE : EA=20 : 1 – EA : MeOH=10 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (440 mg, 513 umol, výtěžek 62%, 81% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 694.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,63 (br s, 1H), 4,42 (br dd, *J* = 4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,18–4,06 (m, 4H), 4,06–3,96 (m, 2H), 4,06–3,96 (m, 1H), 3,92–3,86 (m, 1H), 3,36–3,20 (m, 6H), 3,18–2,96 (m, 4H), 2,94–2,66 (m, 4H), 2,58–2,39 (m, 1H), 2,37–2,30 (m, 1H), 2,14–2,07 (m, 1H), 2,02–1,91 (m, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

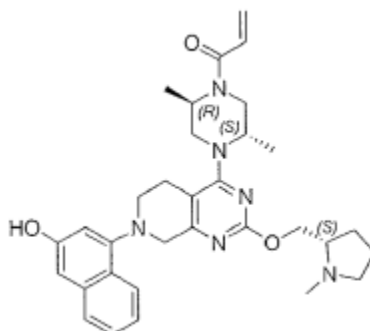
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (390 mg, 455 umol, 1,0 eq) v DCM (1,00 ml) byla přidána TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,0 ml, 29,7 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Byl získán produkt 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (400 mg, surový, 2 TFA) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 594.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (400 mg, 487 umol, 1,0 eq, 2 TFA) v DCM (2,0 ml) byl při teplotě -30 °C přidán DIEA (629 mg, 4,87 mmol, 847 ul, 10,0 eq). Poté byl k výše uvedené kapalině při teplotě -30 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (92,0 mg, 730 umol, 1,50 eq) a směs byla míchána při teplotě -

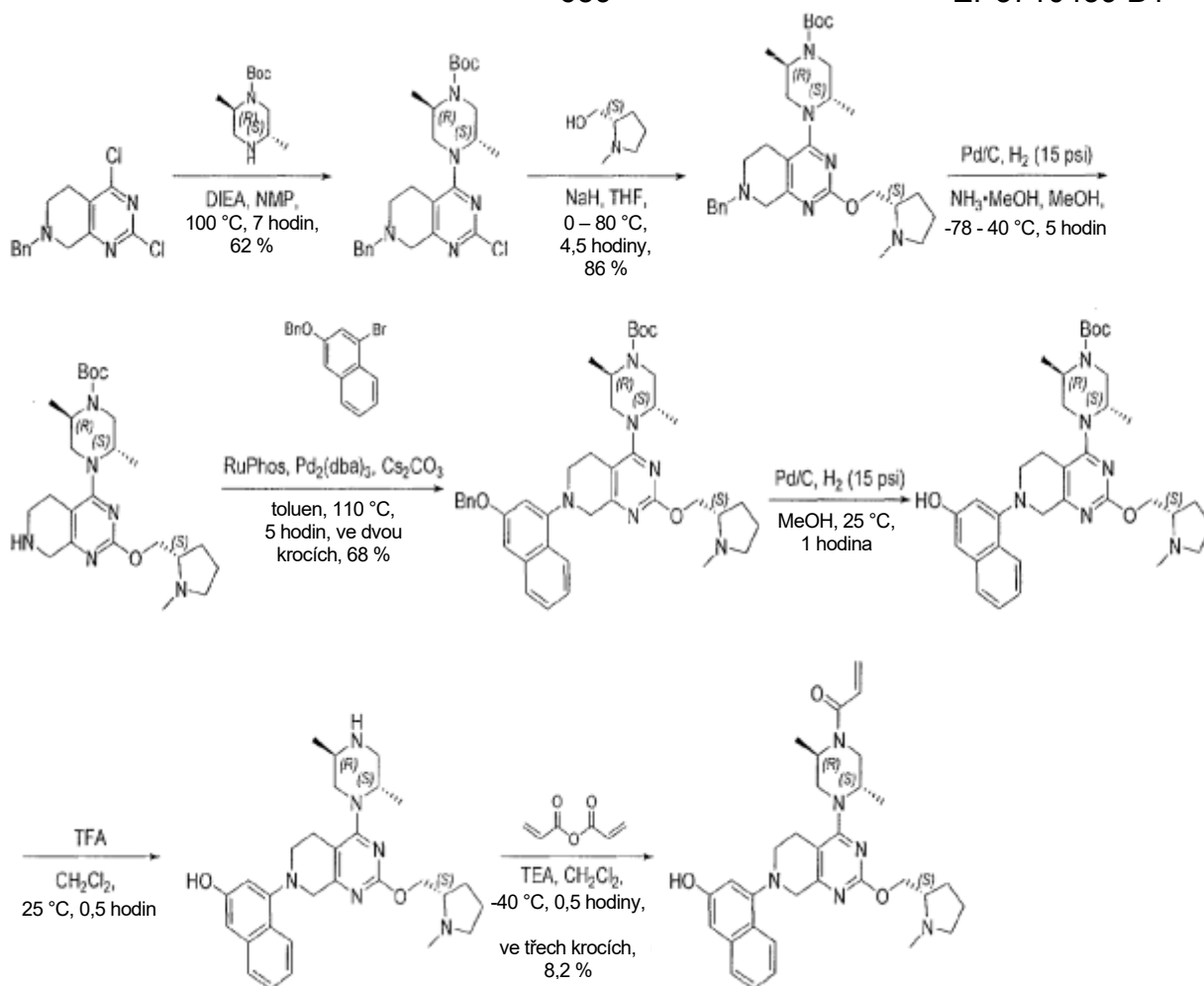
30 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna MeOH (0,50 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina z názvu byla přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 50 % – 80 %, 12 min) a lyofilizována za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[[(2*S*,4*R*)-1-ethyl-4-methoxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 335, 120 mg, 182 umol, výtěžek ve dvou krocích 28 %, 99% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 648.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,42 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68–6,55 (m, 1H), 6,42 (dd, *J* = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,85 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,20–4,51 (m, 1H), 4,42 (dd, *J* = 4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,19–4,04 (m, 4H), 4,04–3,72 (m, 3H), 3,70–3,41 (m, 2H), 3,39–3,22 (m, 5H), 3,20–2,79 (m, 7H), 2,76 (br s, 1H), 2,50–2,40 (m, 1H), 2,33 (dd, *J* = 5,2, 10,0 Hz, 1H), 2,15–2,05 (m, 1H), 2,03–1,90 (m, 1H), 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 336



1-[(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylát. Roztok 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*] pyrimidinu (2,70 g, 9,18 mmol, 1,00 eq), *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-2,5-dimethylpiperazin-1-karboxylátu (1,77 g, 8,26 mmol, 0,90 eq) a DIEA (2,37 g, 18,4 mmol, 3,20 ml, 2,00 eq) v NMP (30,0 ml) byl míchán při teplotě 100 °C po dobu 7 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (50,0 ml) a promyta solným roztokem (3 × 100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1) za vzniku *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (2,80 g, 5,69 mmol, výtěžek 62 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 472.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,40–7,29 (m, 5H), 4,45–4,19 (m, 2H), 3,71–3,61 (m, 4H), 3,54–3,43 (m, 3H), 3,41–3,36 (m, 1H), 2,81–2,67 (m, 2H), 2,64–2,49 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Krok B: *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylát. K roztoku [[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (854 mg, 7,41 mmol, 880 μ l, 2,50 eq) v THF (20,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (237 mg, 5,93 mmol, 60,0% čistota, 2,00 eq). Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 h. byl přidán *tert*-butyl(2*R*, 5*S*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylát (1,40 g, 2,97 mmol, 1,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Směs byla zředěna vodou (20,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 \times 30,0ml), organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 \times 40,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 1/10) za vzniku *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (1,55 g, 2,56 mmol, výtěžek 86 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 551.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,39–7,28 (m, 5H), 4,31 (br dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 2H), 4,16–4,08 (m, 1H), 3,72–3,62 (m, 4H), 3,61–3,56 (m, 1H), 3,52–3,43 (m, 2H), 3,38 (br s, 1H), 3,08 (br t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,81–2,48 (m, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,33–2,20 (m, 1H), 2,04–1,95 (m, 1H), 1,78–1,65 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,17 (br d, *J* = 6,4 Hz, 6H).

Krok C: *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-2,5-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. NH₃ byl probubláván v methanolu (150 ml) při teplotě -78 °C po dobu 15 minut. Do směsi byl přidán *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-karboxylát (2,80 g, 5,08 mmol, 1,00 eq) a Pd/C (0,50 g, čistota 10,0 %). Po míchání při teplotě 40 °C po dobu 5 hodin v H₂ při tlaku 15 psi byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-2,5-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,20 g, surový) jako žlutého oleje a použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 461.

Krok D: *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-2,5-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-

methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,00 g, surový), 3-benzyloxy-1-bromo-naftalenu (1,02 g, 3,26 mmol, 1,50 eq), RuPhos (203 mg, 434 μ mol), Pd₂(dba)₃ (199 mg, 217 μ mol) a Cs₂CO₃ (2,12 g, 6,51 mmol) v toluenu (30,0 ml) byla míchána při teplotě 110 °C po dobu 5 hodin v N₂. Směs byla zředěna vodou (20,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 40,0 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 50,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA)/acetonitril]. Požadovaná frakce byla jímána a upravena na pH > 7 pomocí nasyceného roztoku hydrouhlíčitanu sodného (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 30,0 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (1,06 g, 1,47 mmol, výtěžek ve dvou krocích 68 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M/2+1]: 347.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77–7,71 (m, 1H), 7,52–7,40 (m, 5H), 7,39–7,33 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,48–4,42 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,32–4,25 (m, 1H), 4,20 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,16–4,09 (m, 1H), 3,76 (br s, 1H), 3,70–3,61 (m, 1H), 3,60–3,52 (m, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,24 (br s, 1H), 3,10 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,93 (br s, 1H), 2,80–2,61 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,33–2,25 (m, 1H), 2,12–2,03 (m, 1H), 1,91–1,76 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,27–1,22 (m, 6H).

Krok E: *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethylpiperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (0,90 g, 1,30 mmol, 1,00 eq) a Pd/C (0,10 g, 10,0% čistota) v methanolu (40,0 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny v H₂ při tlaku 15 psi. Směs byla přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (0,72 g,

surový) ve formě žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 603.

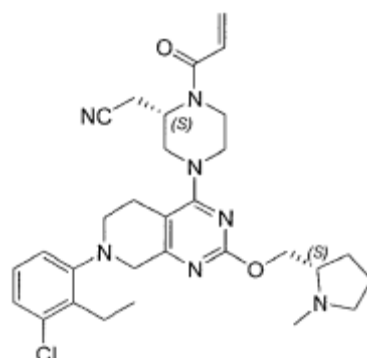
Krok F: 4-[4-[(2S,5R)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-ol. Směs *tert*-butyl(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (0,70 g, surový) a TFA (1,99 g, 17,42 mmol, 1,29 ml) v dichlormethanu (1,20 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 h. Směs byla koncentrována ve vakuu za vzniku 4-[4-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (849 mg, surový, 2TFA) jako žlutého oleje a bez dalšího čištění použita v dalším kroku. LCMS [ESI, M+1]: 503.

Krok G: 1-[(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 4-[4-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimethylpiperazin-1-yl]-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]naftalen-2-olu (0,84 g, surový, 2TFA) a TEA (1,16 g, 11,5 mmol, 1,60 ml) v dichlorometanu (3,00 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (102 mg, 805 umol) při teplotě -40 °C. Po míchání při teplotě -40 °C po dobu 0,5 h byla směs zchlazena vodou (0,10 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% TFA)-acetonitril] a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl 150_30_5 um; mobilní fáze: [voda (10mM NH₄HCO₃) – ACN]; B%: 45 % – 75 %, 3 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována za vzniku sloučeniny z názvu 1-[(2*R*,5*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2,5-dimethyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 336, 55,8 mg, 94,1 umol, výtěžek ve třech krocích 8,2 %, 93,9% čistota), která byla získána jako bělavá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:557.

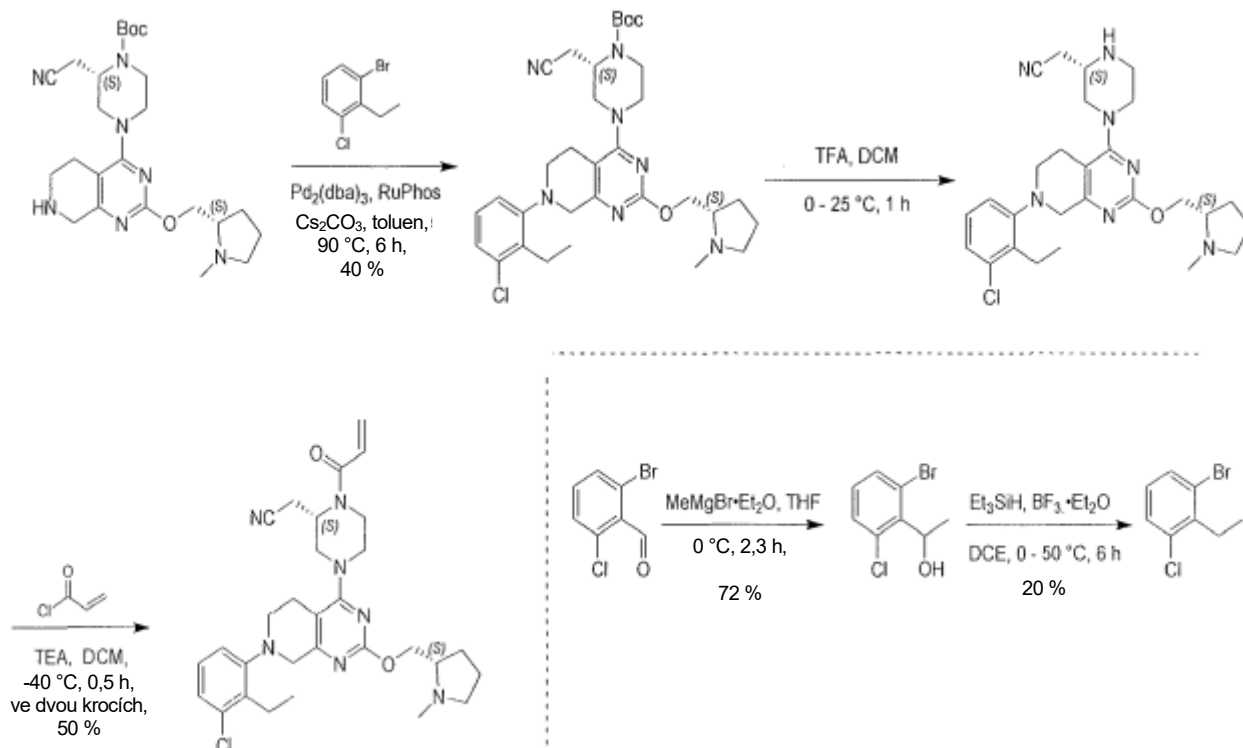
SFC: „kolona: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,97 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40–7,34 (m, 1H), 7,26 (dt, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,61–6,43 (m, 1H), 6,39–6,26 (m, 1H), 5,73 (br t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,55 (br d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,43–4,04 (m, 4H), 3,91 (br d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,77–3,26 (m, 5H), 3,19 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,06–2,68 (m, 3H), 2,63 (br s, 3H), 2,57 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 2,41–2,33 (m, 1H), 2,15–1,83 (m, 4H), 1,11–0,96 (m, 6H).

Příklad 337



2-[(2S)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-phenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: 1-(2-bromo-6-chloro-fenyl)ethanol. Do plamenem vysušené 100mililitrové baňky s kulatým dnem s magnetickou míchací tyčinkou a v N₂ byl přidán 2-bromo-6-chloro-benzaldehyd (10,0 g, 45,6 mmol, 1 eq) a THF (100 ml). Směs byla ochlazena na 0 °C a poté byl po kapkách přidáván MeMgBr (3M v Et₂O, 22,8 ml, 1,5 eq) po dobu 20 min. Vzniklá suspenze byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 h. Reakční směs byla zklidněna po kapkách přidáním nasyceným vodným roztokem NH₄Cl (10 ml). Směs byla ochlazena, přelita do 100ml dělicí nálevky s vodou (150 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2 × 150 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 100/1 až 10/1). Sloučenina 1-(2-bromo-6-chloro-fenyl)ethanol (8,00 g, 32,6 mmol, výtěžek 72 %, 96% čistota) byla získána jako žlutý olej. LCMS [ESI, M-17]: 219.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,46 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07–6,96 (m, 1H), 5,68–5,44 (m, 1H), 3,24 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H).

Krok 2: 1-bromo-3-chloro-2-ethyl-benzen. Ke směsi 1-(2-bromo-6-chlorofenyl)ethanolu (8,00 g, 34,0 mmol, 1 eq) v DCE (150 ml) byl v dávkách při teplotě 0 °C přidán BF₃.Et₂O (14,5 g, 102 mmol, 12,6 ml, 3 eq) a Et₃SiH (19,8 g, 170 mmol, 27,1 ml, 5 eq). Směs byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla promyta nasyceným vodným NaHCO₃ (2 × 75 ml) a nasyceným solným roztokem (1 × 75 ml), poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (petrolether). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 65ACN% – 95ACN%, 30 min; 60 % min). Sloučenina 1-bromo-3-chloro-2-ethyl-benzen (1,50 g, 6,83 mmol, výtěžek 20 %, 100% čistota) byla získána jako žlutý olej.

Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 66, 300 mg, 636 umol, 1 eq), 1-bromo-3-

chloro-2-ethyl-benzenu (279 mg, 1,27 mmol, 2 eq), Pd₂(dba)₃ (117 mg, 127 umol, 0,2 eq), RuPhos (89,1 mg, 191 umol, 0,3 eq) a Cs₂CO₃ (622 mg, 1,91 mmol, 3 eq) v toluenu (30 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 6 hodin pod atmosférou N₂. K reakční směsi byla přidána H₂O (1 × 200 ml) a ethylacetát (1 × 250 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (1 × 200 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány na pH = 7 přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (1 × 200 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byl získán *terc*-butyl(2*S*)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (155 mg, 0,254 mmol, 100% čistota, výtěžek 40 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 610.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,20–7,16 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07–7,03 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 5,2, 10,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 4,09–3,95 (m, 4H), 3,91 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, *J* = 3,6, 13,7 Hz, 1H), 3,22–2,96 (m, 5H), 2,90 (q, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,84–2,63 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,35–2,23 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,83–1,70 (m, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

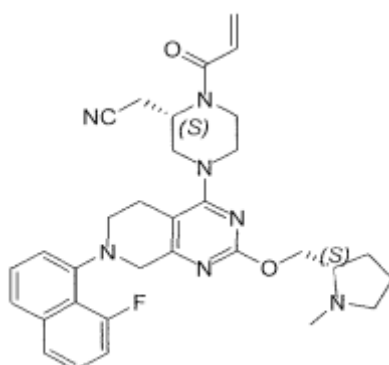
K roztoku *terc*-butyl(2*S*)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (310 mg, 508 umol, 1 eq) v DCM (600 ul) byla přidána TFA (869 mg, 7,62 mmol, 564 ul, 15 eq) při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 h. Poté byla koncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[(2*S*)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (850 mg, surový, 2 TFA) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 510.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (850 mg, surový, 2 TFA) a prop-2-enoyl chloridu (59,8 mg, 660 umol, 53,8 ul) v DCM (8 ml) byl v dávce přidán TEA (514 mg, 5,08 mmol, 707 ul). Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 min. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (2 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH₂Cl₂ (2 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃; ethylacetát/methanol = 20/1 až 3/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃·H₂O) – ACN]; B%: 65 % – 95 %, 10 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-chloro-2-ethyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 337, 142 mg, 252 umol, výtěžek ve dvou krocích 50 %, 100% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 564.

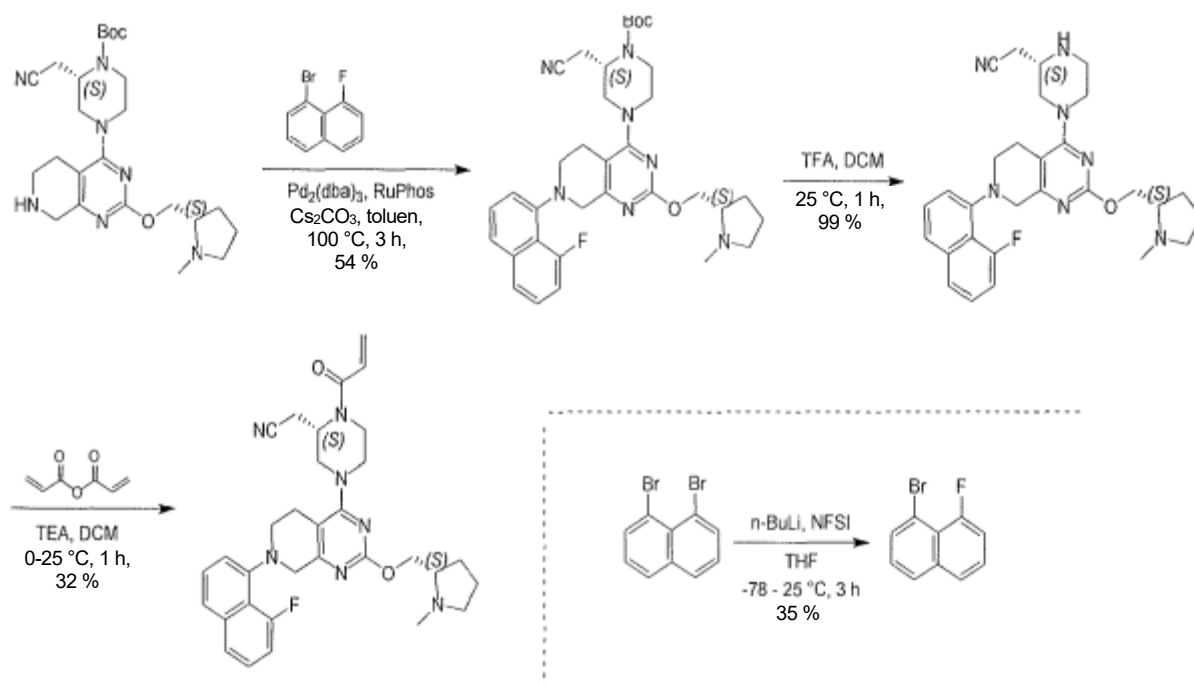
Podmínky SFC: „ kolona: Chiralpak AD-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ = 7,21 (s, 3H), 6,78 (dd, *J* = 10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,15 (dd, *J* = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (dd, *J* = 2,0, 10,6 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,28 (dd, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,23–4,07 (m, 2H), 4,05–3,90 (m, 4H), 3,39 (br s, 1H), 3,27 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,20–3,05 (m, 3H), 2,99–2,93 (m, 2H), 2,93–2,76 (m, 4H), 2,61–2,52 (m, 2H), 2,40–2,31 (m, 3H), 2,22 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,00–1,87 (m, 1H), 1,77–1,54 (m, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 338



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-fluoronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Vložení: 1-bromo-8-fluoro-naftalen. K roztoku 1,8-dibromonaftalenu (2 g, 6,99 mmol, 1 eq) v THF (50 ml) byl po kapkách přidán *n*-BuLi (2,5 M v hexanu, 4,20 ml, 1,5 eq) při teplotě -78 °C. Po 10 minutách míchání při teplotě -78 °C byl po kapkách přidán roztok *N*-(benzensulfonyl)-*N*-fluoro-benzensulfonamidu (4,41 g, 13,9 mmol, 2 eq) v THF (10 ml). Směs byla zahřáta na teplotu 25 °C a míchána 3 hodiny. Reakční směs byla zklidněna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP

250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 50 % – 75 %, 25 min). Směs byla upravena na pH = 7 přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. 1-bromo-8-fluoro-naftalen (560 mg, 2,46 mmol, výtěžek 35 %, 99% čistota) byl získán jako žlutá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,23 (td, *J* = 0,8, 5,2 Hz, 1H).

Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs 1-bromo-8-fluoro-naftalenu (310 mg, 1,38 mmol, 1,3 eq), *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 500 mg, 1,06 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃ (863 mg, 2,65 mmol, 2,5 eq), RuPhos (98,9 mg, 212 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (194 mg, 212 umol, 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 100 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Požadované frakce byly upraveny na hodnotu pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (370 mg, 570 umol, výtěžek 54%, 95% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 616.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,47–7,42 (m, 1H), 7,20–7,08 (m, 3H), 4,64 (br s, 1H), 4,47–4,27 (m, 2H), 4,23–4,14 (m, 2H), 4,11–3,82 (m, 3H), 3,81–3,65 (m, 1H), 3,44–3,23 (m, 2H), 3,19–3,07

(m, 2H), 3,02–2,79 (m, 3H), 2,77–2,66 (m, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,34–2,25 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,82–1,72 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

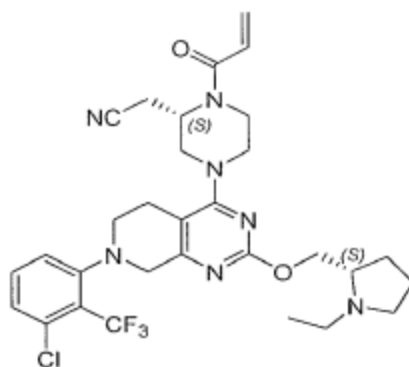
K roztoku *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (370 mg, 600 umol, 1 eq) v DCM (600 ul) byla přidána TFA (1,03 g, 9,01 mmol, 667 ul, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (378 mg, 600 umol, výtěžek 99 %, TFA) ve formě žlutého oleje a použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (261 mg, 506 umol, 1 eq, TFA) v DCM (5 ml) byl přidán TEA (512 mg, 5,07 mmol, 705 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl při teplotě 0 °C a po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (51,1 mg, 405 umol, 0,8 eq) v DCM (1 ml). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny byla reakční směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-fluoro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 338, 93,5 mg, 163 umol, výtěžek 32 %, 99,4% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

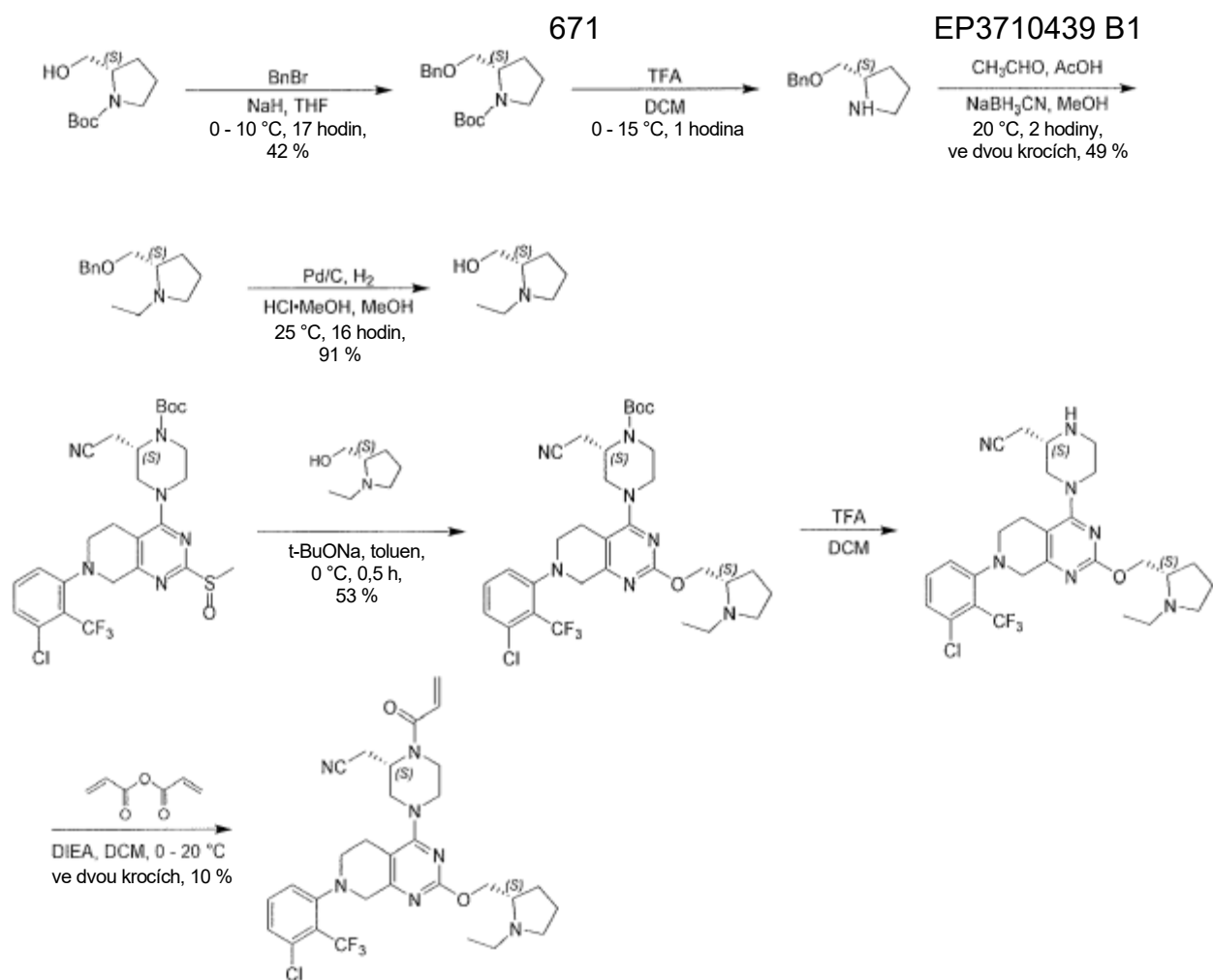
Podmínky SFC: „OD-3_MeOH (DEA)_40_3ml-35T Kolona: Chiralcel OD-3 50×4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47–7,35 (m, 2H), 7,19–7,09 (m, 2H), 6,60 (br s, 1H), 6,40 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,30–4,48 (m, 1H), 4,46–4,28 (m, 2H), 4,27–3,85 (m, 5H), 3,73 (br s, 1H), 3,56–2,54 (m, 10H), 2,49 (s, 3H), 2,37–2,21 (m, 1H), 2,12–1,97 (m, 1H), 1,95–1,79 (m, 3H).

Příklad 339



2-((*S*)-1-akryloyl-4-(7-(3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl)-2-(((*S*)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát.

K roztoku NaH (1,19 g, 49,6 mmol, 2,0 eq) v THF (50,0 ml) byl přidán roztok *tert*-butyl(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (5,00 g, 24,8 mmol, 1,0 eq) v THF (50,0 ml) při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 1 hodiny. Bromomethylbenzen (6,38 g, 37,3 mmol, 4,43 ml, 1,50 eq) byl přidán po kapkách do výše uvedené směsi při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 16 hodin. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným NH₄Cl (20,0 ml) a zředěna ethylacetátem (50,0 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát=10 : 1 – 3 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (6,60 g, 10,4 mmol, výtěžek 42 %) jako žlutého oleje.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 7,44–7,26 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 4,00–3,85 (m, 1H), 3,61–3,39 (m, 2H), 3,38–3,33 (m, 2H), 2,04–1,77 (m, 4H), 1,50–1,36 (m, 9H).

Krok B: (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin. K roztoku *tert*-butyl(2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (6,60 g, 22,7 mmol, 1,0 eq) v DCM (23,0 ml) byla po kapkách při teplotě 0 °C přidána TFA (34,7 g, 304 mmol, 22,5 ml, 13,4 eq) v dusíkové atmosféře. Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidinu (10,0 g, surový, TFA) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 192.

Krok C: (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethylpyrrolidin. K roztoku (2S)-2-(benzyloxymethyl)pyrrolidinu (2,0 g, 6,55 mmol, 1,0 eq, TFA) a acetaldehydu (1,44 g, 32,8 mmol, 1,84 ml, 5,0 eq) v MeOH (30,0 ml) byla přidána CH_3COOH (787 mg, 13,1 mmol, 749 μl , 2,0 eq) a NaBH_3CN (1,65 g, 26,2 mmol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení bylo pH upraveno na hodnotu 3 pomocí 1M vodného roztoku HCl (15,0 ml) a směs byla zkoncentrována ve vakuu za účelem odstranění MeOH. Směs byla extrahována směsným rozpouštědlem (PE/EA = 10 : 1, 2 \times 60,0 ml). Vodná fáze byla upravena na pH~9 nasyceným vodným roztokem Na_2CO_3 (10,0 ml) a extrahována směsným rozpouštědlem (EA/MeOH = 10 : 1, 4 \times 60,0 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a koncentrovány ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (podmínky 0,1% TFA) za vzniku (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethylpyrrolidinu (707 mg, 3,18 mmol, výtěžek 49 %, 99,0% čistota) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,36–7,31 (m, 4H), 7,31–7,26 (m, 1H), 4,58–4,54 (s, 2H), 3,52 (dd, J = 4,8, 9,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 6,4, 9,2 Hz, 1H), 3,20–3,12 (m, 1H), 3,01–2,89 (m, 1H), 2,66–2,58 (m, 1H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,21–2,05 (m, 1H), 2,03–1,87 (m, 1H), 1,83–1,62 (m, 3H), 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Krok D: [(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku (2S)-2-(benzyloxymethyl)-1-ethylpyrrolidinu (860 mg, 3,92 mmol, 1,00 eq) v MeOH (3,00 ml) byl přidán HCl•MeOH (4 M, 0,80 ml) a $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (300 mg, 20% čistota). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H_2 . Směs byla míchána v H_2 (50 psi) při

teplotě 25 °C po dobu 16 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a zkoncentrována. Produkt [(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanol (460 mg, 3,56 mmol, výtěžek 91 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 130.

Krok E: terc-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc*-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 668 umol, 1,0 eq) a [(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methanolu (173 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq) v toluenu (8,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán t-BuONa (128 mg, 1,34 mmol, 2,0 eq), reakce byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (30,0 ml), poté extrahována EA (2 × 20,0 ml), spojená organická vrstva byla promyta nasyceným solným roztokem (1 × 30,0 ml), poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát =5/1 až ethylacetát/methanol =20/1) za vzniku *terc*-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (240 mg, 353 umol, výtěžek 53 %, 97,6% čistota) ve formě světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 664.

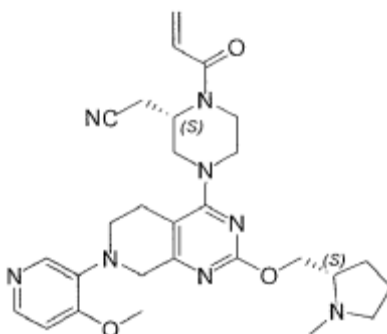
Krok F: 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *terc*-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 361 umol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byla přidána TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 ml, 74,8 eq), směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (280 mg, surový, 2TFA) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 564.

Krok G: 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2-(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-

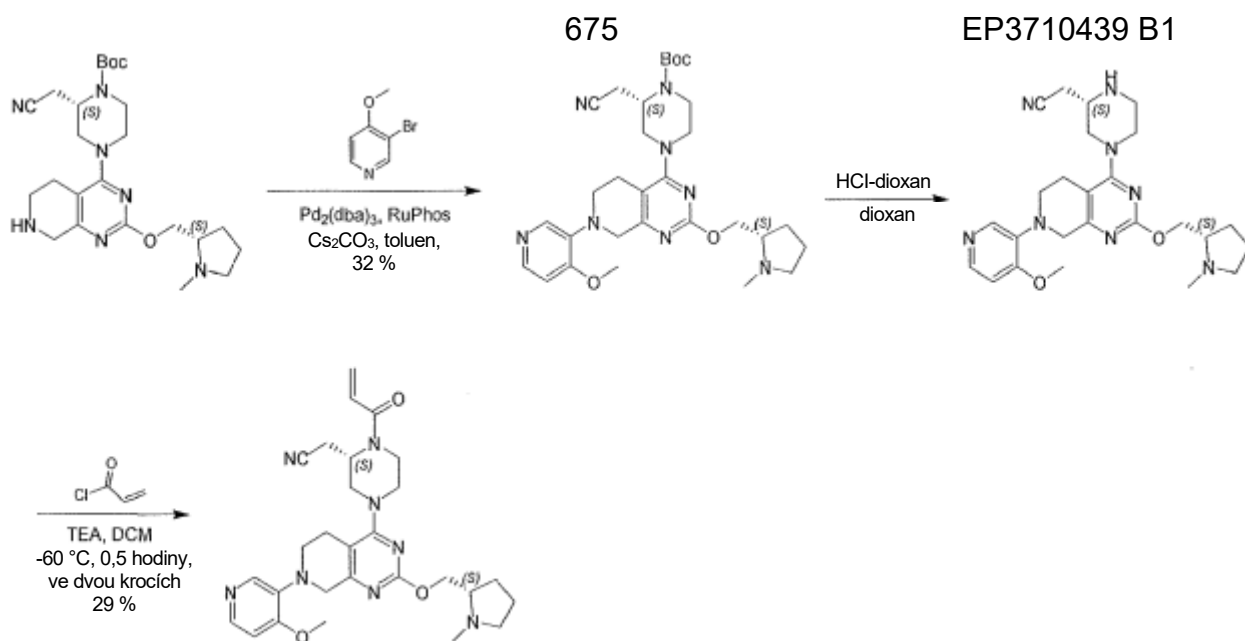
674 EP3710439 B1
enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (280 mg, 496 umol, 1,0 eq, 2TFA) v DCM (5,0 ml) byl přidán DIEA (642 mg, 4,96 mmol, 865 ul, 10,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (62,6 mg, 496 umol, 1,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (5,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃, ethylacetát/methanol=20/1), poté byl surový produkt zkoncentrován a znovu přečištěn prep-HPLC ((kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 55 % – 85 %, 12 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[[(2S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 339, 31,9 mg, 50,2 umol, výtěžek 10 %, 97,2% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 618.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,37–7,29 (m, 1H), 7,23–7,18 (m, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,58–6,46 (m, 1H), 6,32 (dd, *J* = 0,8, 16,4 Hz, 1H), 5,76 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,11–4,37 (m, 1H), 4,28 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,09–3,96 (m, 4H), 3,89 (br d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 3,69–3,41 (m, 1H), 3,33–2,51 (m, 12H), 2,38–2,28 (m, 1H), 2,20–2,11 (m, 1H), 2,00–1,80 (m, 3H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Příklad 340



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(4-methoxypyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (580 mg, 1,23 mmol, 1,0 eq), 3-bromo-4-methoxy-pyridinu (694 mg, 3,69 mmol, 3,0 eq), Pd₂(dba)₃ (113 mg, 123 umol, 0,1 eq), RuPhos (115 mg, 246 umol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (1,20 g, 3,69 mmol, 3,0 eq) v toluenu (25,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 6 hodin pod atmosférou N₂. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu a promyto vodou (20,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 × 30,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–70% MeCN]. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (2 × 50,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (230 mg, 397 umol, výtěžek 32%, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 579.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

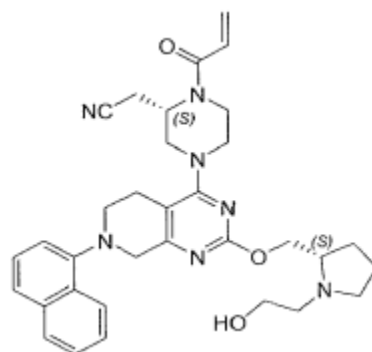
K roztoku *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (350 mg, 605 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byl přidán 4M HCl/dioxan (5,0 ml), směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs koncentrována, poté extrahována pomocí DCM (10,0 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2 × 10,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (260 mg, surový) ve formě žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 479.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (260 mg, 543 μ mol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán TEA (220 mg, 2,17 mmol, 302 μ l, 4,0 eq) a prop-2-enoylchlorid (63,9 mg, 706 μ mol, 57,6 μ l, 1,3 eq) při teplotě -60 °C, reakční směs byla míchána při teplotě -60 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (2,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al₂O₃; petrolether : ethylacetát=3 : 1 až ethylacetát/methanol=20/1), poté byl surový produkt zkoncentrován a znovu přečištěn prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 30 % – 54 %, 10 min), získaný produkt byl koncentrován a poté lyofilizován. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(4-methoxy-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 340, 83,6 mg, 155 μ mol, výtěžek 29 %, 98,8% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 533.

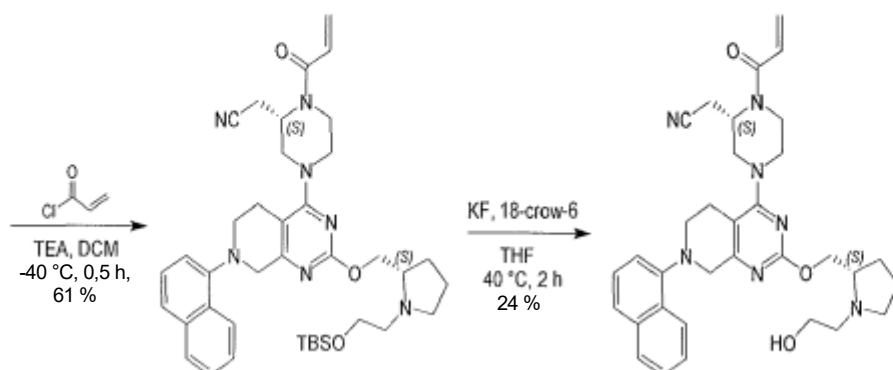
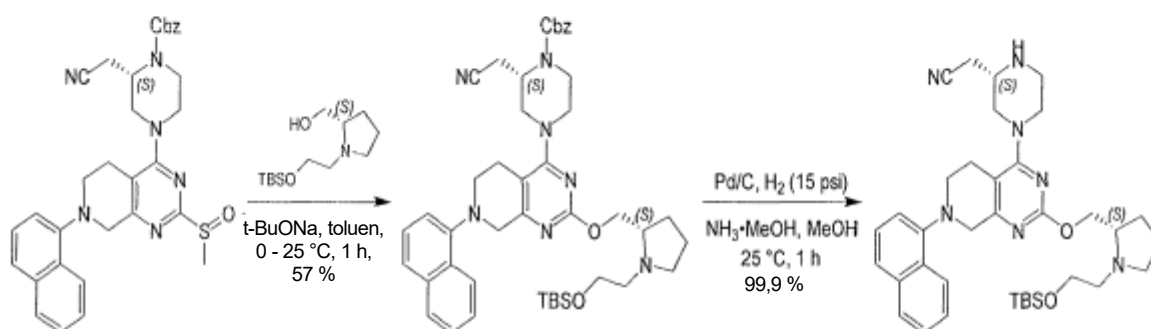
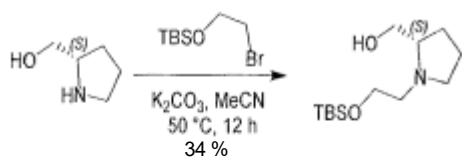
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,38 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 6,44–6,33 (m, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,21–4,52 (m, 1H), 4,37 (dd, *J* = 4,8 Hz, 10,4 Hz, 1H), 4,33–4,26 (m, 1H), 4,24–4,13 (m, 2H), 4,06 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,02–3,88 (m, 5H), 3,72–3,37 (m,

2H), 3,36–3,23 (m, 2H), 3,16–3,02 (m, 2H), 2,98–2,88 (m, 1H), 2,87–2,72 (m, 3H), 2,70–2,60 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33–2,27 (m, 1H), 2,10–1,99 (m, 1H), 1,91–1,69 (m, 3H).

Příklad 341



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



[(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanol. Ke směsi [(2S)-pyrrolidin-2-yl]methanolu (500 mg, 4,94 mmol, 481 ul, 1 eq) a 2-bromoethoxy-*tert*-butyl-dimethyl-silanu (1,30 g, 5,44 mmol, 1,1 eq) v MeCN (30 ml) byl přidán K₂CO₃ (3,42 g, 24,7 mmol, 5 eq) v dávce v N₂. Směs byla míchána při teplotě 50 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, ethylacetát/methanol = 100/1 až 5/1). Sloučenina [(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanol (437 mg, 1,68 mmol, výtěžek 34,0 %) byla získána jako hnědý olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 3,71 (dd, *J* = 5,2, 6,4 Hz, 2H), 3,63–3,58 (m, 1H), 3,37 (dd, *J* = 3,2, 10,8 Hz, 1H), 3,21 (td, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 2,90 (td, *J* = 6,4, 12,8 Hz, 1H), 2,74–2,67 (m, 1H), 2,52 (td, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 2,41–2,31 (m, 1H), 1,97–1,80 (m, 1H), 1,79–1,55 (m, 3H), 0,92–0,87 (m, 9H), 0,11–0,00 (m, 6H).

Krok A: benzyl(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methanolu (447 mg, 1,72 mmol, 2 eq) v toluenu (35 ml) byl v dávce přidán *t*-BuONa (248 mg, 2,58 mmol, 3 eq), poté byl k roztoku přidán benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 66, 500 mg, 861 umol, 1 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla zahřáta na teplotu 25 °C a míchána po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem 20 ml a pH upraveno na hodnotu 8–9 pomocí 2M HCl při teplotě 0 °C, poté extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (15 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 1/2). Byla získána sloučenina benzyl(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (400 mg, 494 umol, výtěžek 57,4 %, 95,8% čistota) jako bezbarvý olej. LCMS [ESI, M+1]: 776.

Krok B: 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

yl]acetonitril.

K roztoku

benzyl(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-

butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (380 mg, 490 umol, 1 eq) v MeOH (30 ml) byl přidán Pd/C (230 mg, 490 umol, 10% čistota, 1,00 eq) a NH₃•MeOH (25 ml). Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (314 mg, 489 umol, výtěžek 99,9 %) ve formě žlutého oleje a byla přímo použita v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 642.

Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (314 mg, 489 umol, 1 eq) v DCM (15 ml) byl v dávce přidán TEA (148 mg, 1,47 mmol, 204 ul, 3 eq) a prop-2-enoylchlorid (57,6 mg, 636 umol, 51,9 ul, 1,3 eq) při teplotě -40 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 min. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ 3 ml při teplotě -40 °C a poté extrahována DCM (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (15 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 1/3). Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (210 mg, 300 umol, výtěžek 61,4 %, 99,5% čistota) jako bezbarvý olej. LCMS [ESI, M+1]: 696.

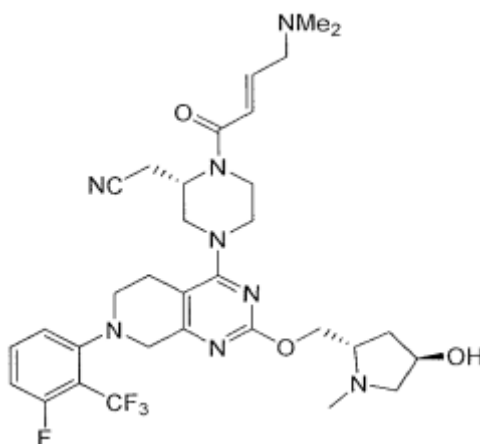
Krok D: 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-(2-hydroxyethyl) pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[2-[[2-(2S)-1-[2-[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxyethyl]pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (205 mg,

295 umol, 1 eq) v THF (3 ml) byl v dávce přidán KF (171 mg, 2,95 mmol, 69,0 ul, 10 eq) a 18-crown-6 (779 mg, 2,95 mmol, 10 eq). Směs byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 341, 43,4 mg, 71,6 umol, výtěžek 24,3 %, 95,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 582.

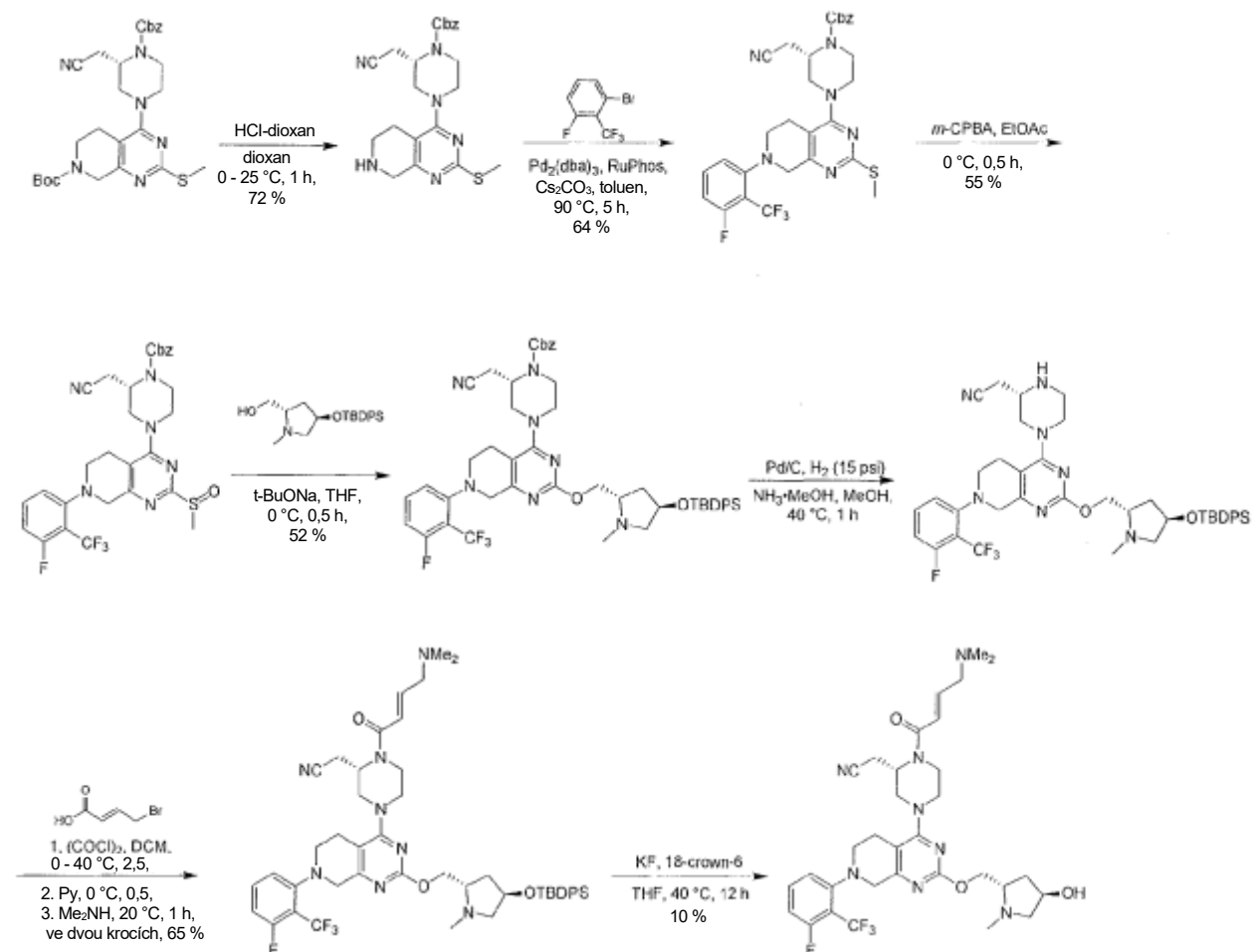
SFC: „OJ-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,24–8,18 (m, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,40 (dd, *J* = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,36–4,22 (m, 3H), 4,16 (dd, *J* = 6,8, 10,4 Hz, 2H), 4,01 (br d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,72–3,55 (m, 3H), 3,53–3,26 (m, 3H), 3,24–2,68 (m, 10H), 2,62 (td, *J* = 4,0, 12,5 Hz, 1H), 2,39–2,28 (m, 1H), 2,07–1,96 (m, 1H), 1,90–1,75 (m, 3H).

Příklad 342



2-[(2S)-1-[(E)-4-(dimethylamino)but-2-enyl]-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[(3S)-4-benzoyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (3,00 g, 5,57 mmol, 1,00 eq) v dioxanu (30,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán HCl/dioxan (4,00M, 30,0 ml, 21,6 eq). Poté, co byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (4,00 ml), upraven na pH > 8 pomocí nasyceného roztoku hydrouhličitanu sodného (10,0 ml) a extrahován ethylacetátem (3 × 30,0 ml). Extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, methanol/ethylacetát = 10/1) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (2,10 g, 4,02 mmol, výtěžek 72 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 439.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,46–7,30 (m, 5H), 5,25–5,14 (m, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,14–4,05 (m, 1H), 4,04–3,90 (m, 3H), 3,84 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,26 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,12 (td, J = 5,2, 12,4 Hz, 1H), 3,05–2,91 (m, 2H), 2,79 (br s, 1H), 2,74–2,56 (m, 3H), 2,49 (s, 3H).

Krok B: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (2,00 g, 4,56 mmol, 1,00 eq), 1-bromo-3-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzenu (1,66 g, 6,84 mmol, 1,50 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (418 mg, 456 μmol , 0,10 eq), RuPhos (426 mg, 912 μmol , 0,20 eq) a Cs_2CO_3 (2,97 g, 9,12 mmol, 2,00 eq) v toluenu (30,0 ml) byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 hodin. Směs byla zředěna vodou (20,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 \times 30,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 40,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a upraveny na pH > 7 nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5,00 ml), extrahovány ethylacetátem (3 \times 30,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,00 g, 2,90 mmol, výtěžek 64 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 601.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,53–7,44 (m, 1H), 7,43–7,29 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00–6,91 (m, 1H), 5,26–5,13 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,16–4,10 (m, 3H), 4,04 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,39–3,22 (m, 3H), 3,19–3,09 (m, 1H), 3,04 (dt, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,83 (br s, 2H), 2,76–2,67 (m, 2H), 2,51 (s, 3H).

Krok C: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-

methylylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,90 g, 3,16 mmol, 1,00 eq.) v ethylacetátu (50,0 ml) byl přidán *m*-CPBA (610 mg, 3,01 mmol, čistota 85 %, 0,95 eq.) při teplotě 0 °C. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 h. byla směs zředěna vodou (30,0 ml), upravena na pH > 7 pomocí nasyceného roztoku hydrouhličitanu sodného (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 40,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/3) za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,20 g, 1,73 mmol, výtěžek 55 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 617.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,55–7,47 (m, 1H), 7,44–7,33 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,03–6,94 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,31–4,09 (m, 4H), 4,02 (br d, 12,0 Hz, 1H), 3,46 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,40–3,09 (m, 4H), 2,90 (br d, J = 2,8 Hz, 6H), 2,74–2,64 (m, 1H).

Krok D: benzyl(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido(3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S,4R*)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol (145 mg, 392 umol, 1,10 eq) v THF (5,00 ml) byl při teplotě 0 °C přidán *t*-BuONa (68,6 mg, 714 umol, 2,00 eq). Poté byl k výše uvedené směsi přidán benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (0,22 g, 357 umol, 1,00 eq). Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 h. byla směs zředěna ethylacetátem (10,0 ml) a vodou (10,0 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1 × 20,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 1/3) za vzniku benzyl(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,18 g, 185 umol, výtěžek 52 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M/2+1]: 462.

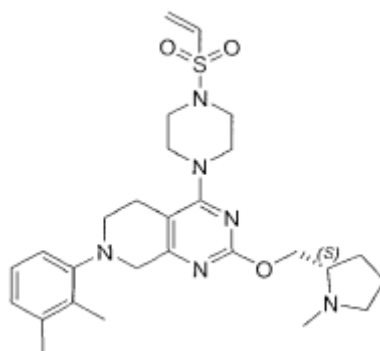
Krok E: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do methanolu (30,0 ml) při teplotě -78 °C po dobu 15 minut. Do směsi byl přidán benzy[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,18 g, 195 umol, 1,00 eq) a Pd/C (0,10 g, 10% čistota). Po míchání při teplotě 40 °C po dobu 1 hodiny v H₂ při tlaku 15 psi byl katalyzátor přefiltrován a zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,13 g, surový) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M/2+1]: 395.

Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs kyseliny (*E*)-4-bromobut-2-enové (0,50 g, 3,03 mmol, 1,00 eq) a oxalyldichloridu (3,85 g, 30,31 mmol, 2,65 ml, 10,0 eq) v dichlormethanu (5 ml) byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 h a při teplotě 40 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Výše uvedený zbytek (93,0 mg, surový) byl přidán ke směsi 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80,0 mg, surový) a Py (80,3 mg, 1,02 mmol, 82,0 ul) v dichlorometanu (0,50 ml) při teplotě 0 °C. Po 0,5 h míchání při teplotě 0 °C byl přidán *N*-methylmetanamin (69,4 mg, 508 umol, 77,9 ul) a směs byla míchána 1 h při teplotě 20 °C. Poté byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA)]. Požadované frakce byly upraveny na pH > 7 pomocí nasyceného roztoku hydrouhličitanu sodného (1 × 5,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S,4R)-4-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (0,06 g, 48,05 umol, výtěžek ve dvou krocích 65 %) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 899.

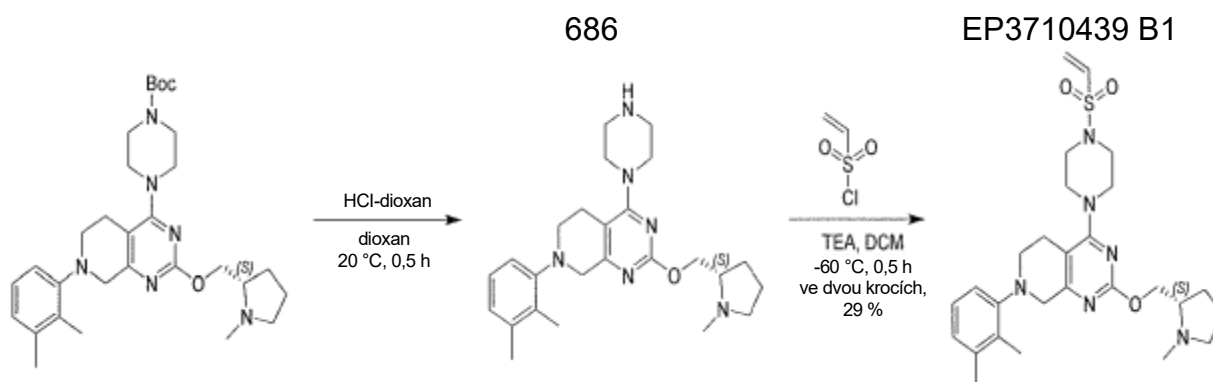
Krok G: 2-[(2S)-1-[(E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs 2-[(2S)-4-[2-[[2S,4R)-4-[terc-butyl(difenyl)silyl]oxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,06 g, 66,7 umol, 1,00 eq), KF (38,8 mg, 667 umol, 15,6 ul, 10,0 eq) a 18-crown-6 (176 mg, 667 umol, 10,0 eq) v THF (0,10 ml) byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,10% TFA/acetonitril)] a prep-HPLC, kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 30 % – 60 %, 12 min. Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-[(E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl]-4-[7-[3-fluoro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2S,4R)-4-hydroxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 342, 4,60 mg, 6,91 umol, výtěžek 10 %, 99,2% čistota), která byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:661.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,52–7,44 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,00–6,90 (m, 2H), 6,46 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,50–4,42 (m, 1H), 4,36 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 5,6, 10,8 Hz, 1H), 4,16–4,06 (m, 3H), 3,96 (br d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,60 (br s, 1H), 3,43 (dd, *J* = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 3,39–3,23 (m, 2H), 3,20–3,05 (m, 4H), 3,05–2,79 (m, 4H), 2,78–2,62 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35–2,26 (m, 7H), 2,12–1,92 (m, 2H).

Příklad 343



(S)-7-(2,3-dimethylfenyl)-2-((1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-4-(4-(vinylsulfonyl)piperazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin



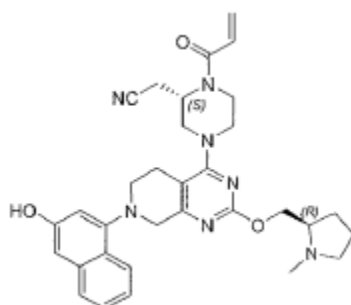
Krok A: 7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. K roztoku *tert*-butyl-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (350 mg, 652 μmol , 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byl přidán 4M HCl/dioxan (5,0 ml), směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs koncentrována, poté byl přidán DCM (10,0 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (2 \times 10,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (280 mg, surový) ve formě žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 437.

Krok B: 7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-vinylsulfonylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. Ke směsi 7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (280 mg, 641 μmol , 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán TEA (195 mg, 1,92 mmol, 268 μl , 3,0 eq) a ethenesulfonylchlorid (122 mg, 962 μmol , 1,5 eq) při teplotě -60 °C, reakční směs byla míchána při teplotě -60 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (1,0 ml) a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (báze Al_2O_3 ; petrolether : ethylacetát=3 : 1 ~ ethylacetát/methanol=20/1), poté byl surový produkt zkoncentrován a znovu přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 62 % – 92 %, 12 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-vinylsulfonylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin (PŘÍKLAD 343,

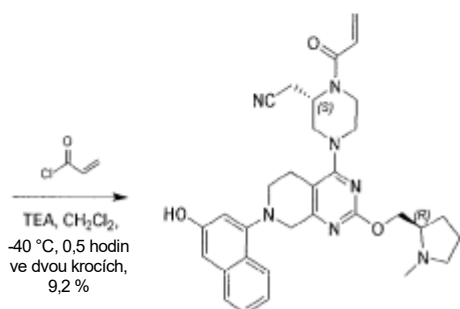
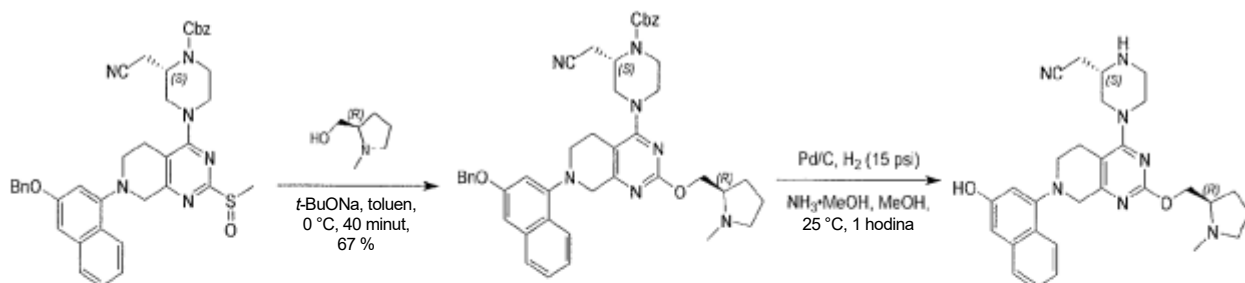
98,2 mg, 185 umol, výtěžek 29 %, 99,3% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 527.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00–6,94 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 10,0$ Hz, 16,8 Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,39 (dd, $J = 4,8, 10,4$ Hz, 1H), 4,15 (dd, $J = 6,8, 10,4$ Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,62 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,30 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 3,19–3,05 (m, 3H), 2,80–2,62 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,32–2,25 (m, 7H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,92–1,72 (m, 3H).

Příklad 344



2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-

karboxylát. K roztoku ((2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (101 mg, 874 umol, 1,2 eq) v toluenu (15 ml) byl přidán *t*-BuONa (140 mg, 1,46 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Poté byl ke směsi přidán roztok benzyl(2*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 500 mg, 728 umol, 1 eq) v toluenu (10 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Po 0,5 h míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna H₂O (1 × 7 ml) a poté extrahována ethylacetátem (1 × 25 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (1 × 20 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃; petrolether/ethylacetát = 10/1 až 0/1). Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (390 mg, 489 umol, výtěžek 67%, 92,6% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 738.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,46–7,34 (m, 10H), 7,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,24–5,15 (m, 4H), 4,70 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 4,8, 10,7 Hz, 1H), 4,33–4,22 (m, 2H), 4,20–4,11 (m, 3H), 3,93 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,56–3,19 (m, 4H), 3,14–2,61 (m, 7H), 2,48 (s, 3H), 2,34–2,23 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 1,84–1,69 (m, 3H).

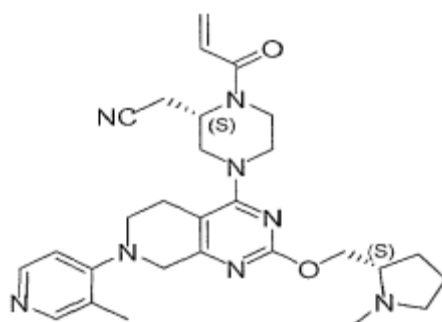
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (100 ml) při teplotě -60 °C po dobu 20 minut. K roztoku benzyl(2*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (360 mg, 488 umol, 1 eq) v MeOH (25 ml) byl přidán Pd/C (300 mg, 10% čistota) a výše uvedený roztok (NH₃•MeOH, 25 ml) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (230 mg, surový) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 514.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (230 mg, surový) a TEA (453 mg, 4,48 mmol, 623 ul) v DCM (8 ml) byl přidán prop-2-enoyl chlorid (40,5 mg, 448 umol, 36,5 ul) při teplotě -40 °C. Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 min. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (2 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH₂Cl₂ (2 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃; ethylacetát/methanol = 20/1 až 3/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 38 % – 68 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 344, 25,6 mg, 44,8 umol, výtěžek ve dvou krocích 9,2 %, 99,5% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 568.

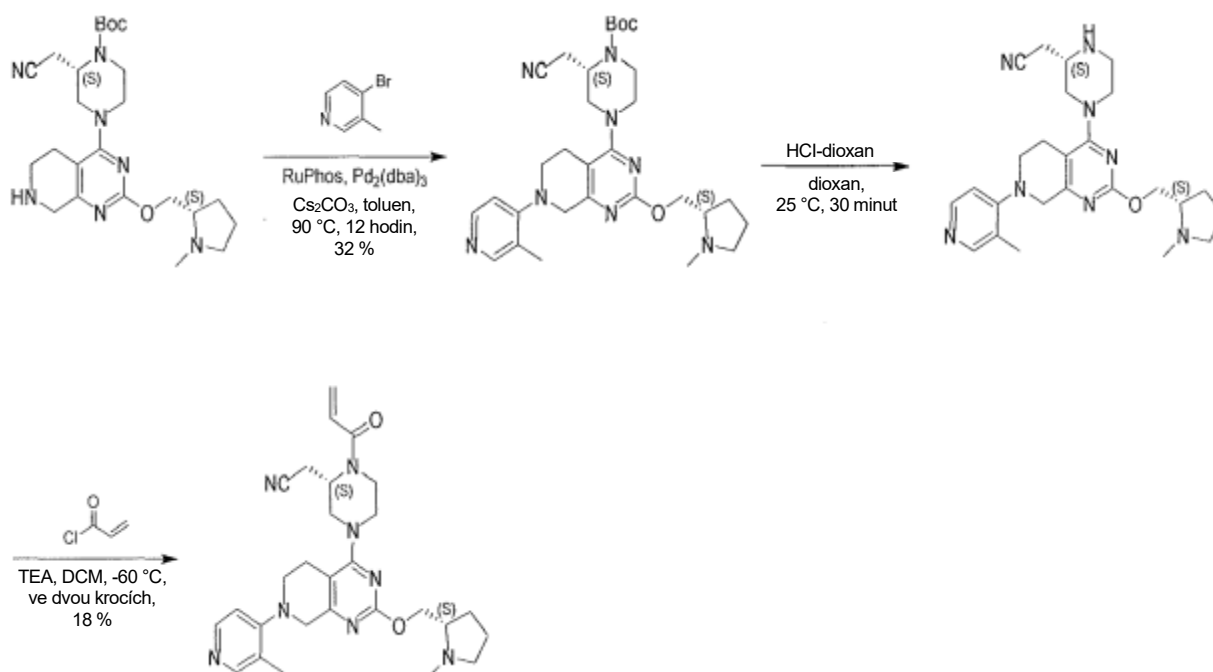
Podmínky SFC: „AS-3_MeOH (DEA) _5_40_3ml-35T, kolona: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, kyselý) δ = 8,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,90–6,68 (m, 2H), 6,38 (br d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 5,87 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,17 (br s, 1H), 4,82 (br s, 2H), 4,59 (br s, 1H), 4,45–4,25 (m, 3H), 4,21–3,61 (m, 4H), 3,60–3,19 (m, 5H), 3,17–2,83 (m, 7H), 2,45–2,31 (m, 1H), 2,23–2,10 (m, 3H).

Příklad 345



2-[(2S)-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,48 mmol, 1,0 eq), 4-chloro-3-methyl-pyridinu (379 mg, 2,97 mmol, 2,0 eq), Pd₂(dba)₃ (204 mg, 223 umol, 0,15 eq), RuPhos (139 mg, 297 umol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (1,45 g, 4,45 mmol, 3,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin pod atmosférou N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu a promyto vodou (15,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 25,0 ml). Spojené extrakty byly promyty

solným roztokem (60,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–45% MeCN]. Získaný produkt byl upraven pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 50,0 ml); organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (270 mg, 475 umol, výtěžek 32%, 99,0% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:563.

Krok B: 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

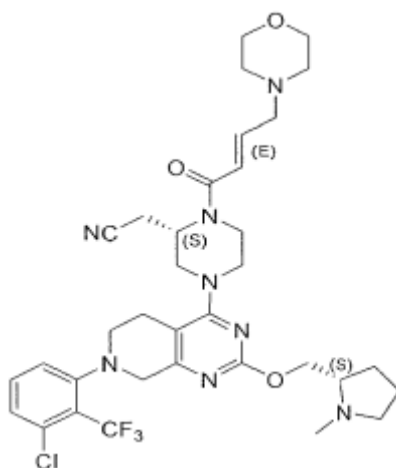
K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 355 umol, 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byl přidán HCl dioxan (4M, 3,0 ml, 33,8 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3 × 15,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán surový produkt 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (125 mg, surový) ve formě žluté pevné látky a použit v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]:463.

Krok C: 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (125 mg, surový) v DCM (3,0 ml) byl přidán TEA (137 mg, 1,35 mmol, 188 ul) a prop-2-enoylchlorid (36,7 mg, 405 umol, 33,1 ul) při teplotě -60 °C. Směs byla míchána při teplotě -60 °C po dobu 30 minut. Reakce byla zklidněna methanolem (10,0 ml) a směs byla odstraněna ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona:

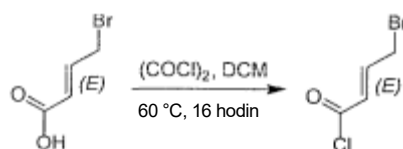
Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 32 % – 62 %, 12 min) a lyofilizace. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-methyl-4-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 345, 25,3 mg, 48,4 umol, výtěžek 18 %, 99% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:517.

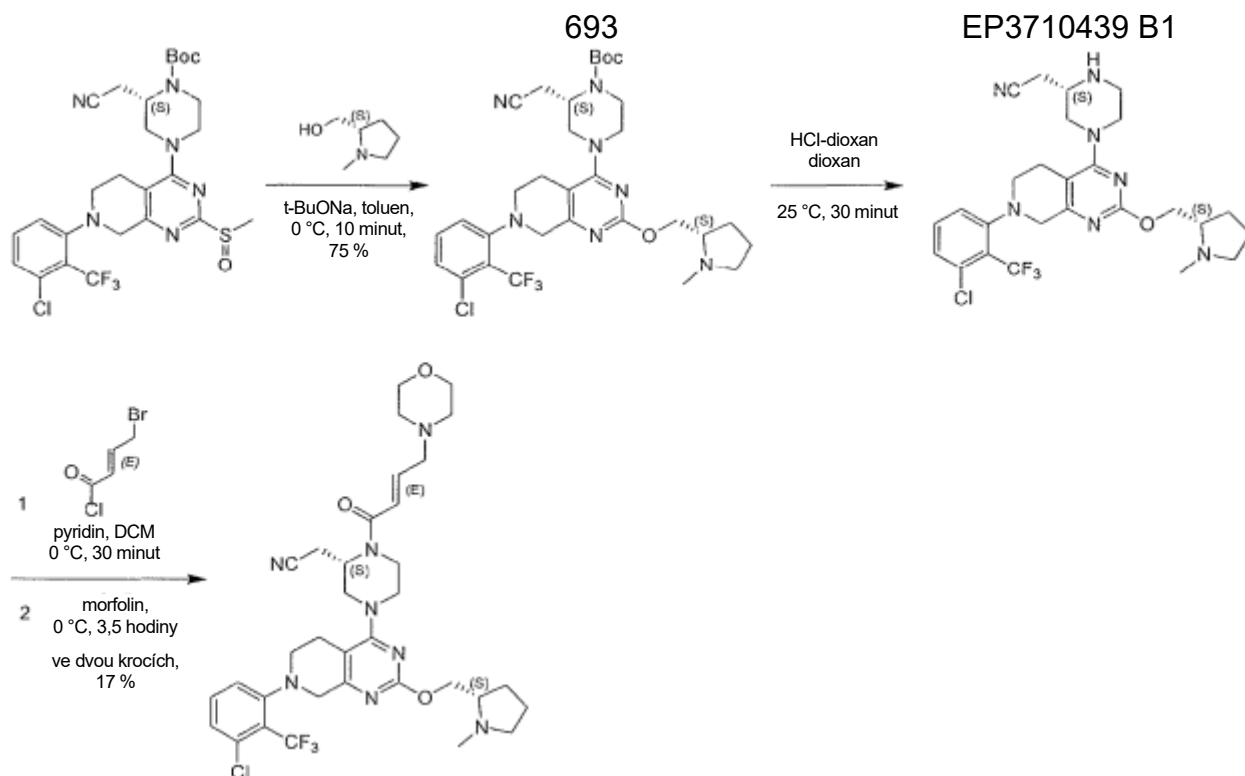
^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 8,33–8,29 (m, 2H), 6,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,65–6,50 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 1,6 Hz, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,36 (dd, J = 4,8 Hz, J = 10,4 Hz, 1H), 4,20–4,06 (m, 4H), 4,97 (br d, J = 11,6 Hz, 2H), 3,68–3,45 (m, 1H), 3,40–3,31 (m, 2H), 3,26–3,15 (m, 1H), 3,15–3,03 (m, 2H), 2,97–2,60 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,29–2,21 (m, 3H), 2,15–2,10 (m, 1H), 2,09–2,00 (m, 1H), 1,88–1,70 (m, 3H).

Příklad 346



2-[4-[2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok 1: K roztoku kyseliny (*E*)-4-bromobut-2-enové (1,0 g, 6,06 mmol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán $(\text{COCl})_2$ (8,70 g, 68,5 mmol, 6 ml, 11,3 eq). Směs byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 16 hodin v atmosféře N_2 . Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Surový produkt (*E*)-4-bromobut-2-enoylchlorid (1,3 g, surový) byl získán jako žlutá kapalina a použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,30 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) a [[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (500 mg, 4,34 mmol, 515 μl , 2,0 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (417 mg, 4,34 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 min. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného solného roztoku (30 ml) při teplotě 20 °C a extrahována EA (3 \times 30,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 3/1 až EA/MeOH = 10/1). Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-

(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,10 g, 1,62 mmol, výtěžek 75 %, 96% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 650.

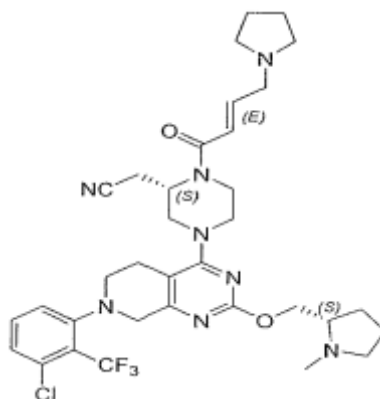
Krok B: 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 308 umol, 1,0 eq) v dioxanu (2,0 ml) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 2,0 ml, 26,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3 × 20,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán surový produkt 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (130 mg, surový) ve formě žluté pevné látky a použit v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]:551.

Krok C: 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-morfolinobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 1812 umol, 1,0 eq) a PYRIDINU (115 mg, 1,45 mmol, 117 ul, 8,0 eq) v DCM (3,0 ml) byl přidán (*E*)-4-bromobut-2-enoylchlorid (133 mg, 727 umol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hod. Po spotřebování výchozí látky byl k výše uvedené směsi přidán morfolin (79,2 mg, 909 umol, 80,0 ul, 5,0 eq) a míchán při teplotě 0 °C po dobu 3,5 hodiny. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3 × 15,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Sloučenina z názvu 2-[(*2S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-

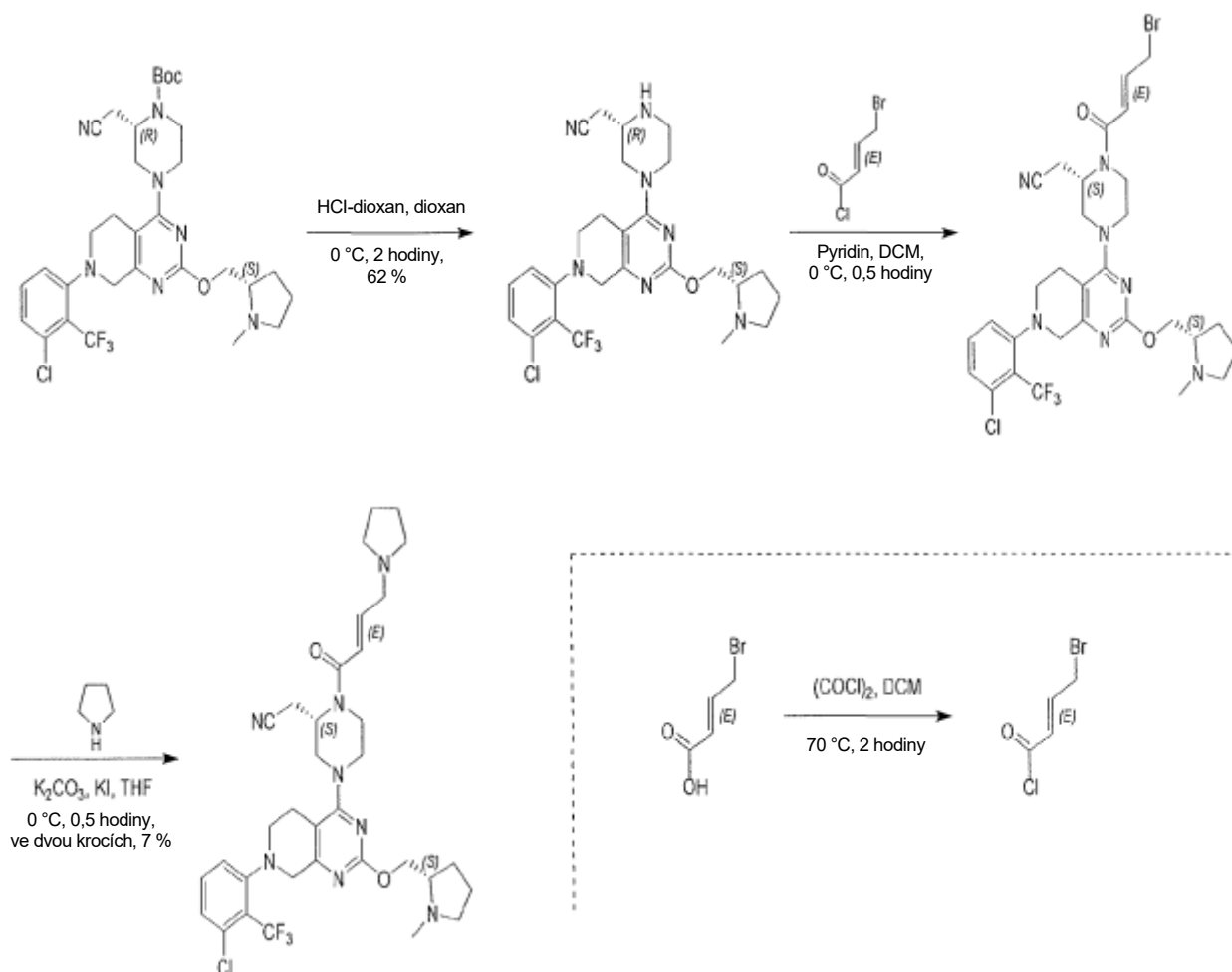
dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-morfolinobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 346, 21,7 mg, 30,6 umol, výtěžek 16,9 %, 99% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 703.

¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ = 7,40 (t, *J* = 8,0 Hz, *J* = 8,0 Hz 1H), 7,28 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,00–6,93(m, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,57–6,40 (m, 1H), 5,18–5,03 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,16 (d d, *J* = 6,8 Hz, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,14–4,04 (m, 3H), 4,04–3,88 (m, 2H), 3,74 (t, *J* = 4,4 Hz, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,52 (br s, 1H), 3,41–3,23 (m, 2H), 3,18 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 3,12–3,08 (m, 2H), 2,95–2,85 (m, 2H), 2,30–2,15 (m, 3H), 2,55–2,45 (m, 7H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,90–1,75 (m, 3H).

Příklad 347



2-[(2*S*)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-pyrrolidin-1-ylbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Vložení: (E)-4-bromobut-2-enoylchlorid. Roztok kyseliny (E)-4-bromobut-2-enové (1,00 g, 6,06 mmol, 1,00 eq) v $(\text{COCl})_2$ (14,5 g, 114 mmol, 10,0 ml, 18,9 eq) a DCM (10,0 ml) byl míchán při teplotě $70\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt (E)-4-bromobut-2-enoylchlorid (1,00 g, surový) byl získán jako žlutý olej. Surová sloučenina byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq) v dioxanu (5,0 ml) byla při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidána HCl·dioxan (4 M, 7,0 ml, 26,0 eq). Směs byla míchána při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována a upravena nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 na $\text{pH}\sim 7$, poté extrahována EA (10,0 ml \times 3).

Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (400 mg, 669 umol, výtěžek 62 %, 92% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 550.

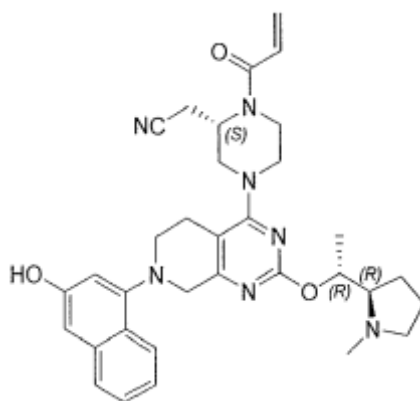
Krok B: 2-[(2S)-1-[(E)-4-bromobut-2-enoyl]-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 364 umol, 1,00 eq) a pyridinu (230 mg, 2,91 mmol, 235 ul, 8,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán (E)-4-bromobut-2-enoylchlorid (267 mg, 1,45 mmol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována DCM (10,0 ml × 2). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt 2-[(2S)-1-[(E)-4-bromobut-2-enoyl]-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, surový) ve formě hnědého oleje.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-pyrrolidin-1-ylbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku pyrrolidinu (306 mg, 4,30 mmol, 359 ul, 10,0 eq), K₂CO₃ (297 mg, 2,15 mmol, 5,0 eq) a KI (21,4 mg, 129 umol, 0,30 eq) v THF (2,0 ml) byl přidán 2-[(2S)-1-[(E)-4-bromobut-2-enoyl]-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, 430 umol, 1,0 eq) v dávkách při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla ke směsi přidána voda (10,0 ml) a směs byla extrahována pomocí DCM (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini C18 25*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 70 % – 100 %, 3 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-[3-chloro-2-(trifluoromethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-

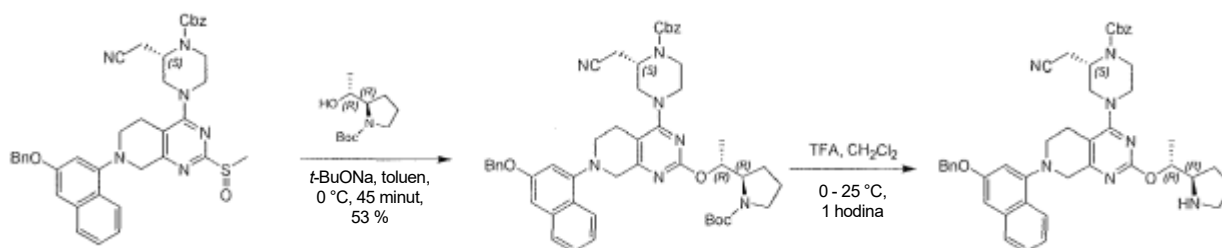
dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-pyrrolidin-1-ylbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 347, 17,1 mg, 24,5 umol, výtěžek ve dvou krocích 7 %, 99% čistota) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 687.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,41 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,06–6,95 (m, 1H), 6,47 (br d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,20–4,60 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,22–4,07 (m, 4H), 3,97 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,42–3,23 (m, 3H), 3,21–3,04 (m, 3H), 2,96–2,86 (m, 2H), 2,79–2,64 (m, 5H), 2,62–2,54 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,13–2,01 (m, 1H), 1,83–1,70 (m, 7H).

Příklad 348

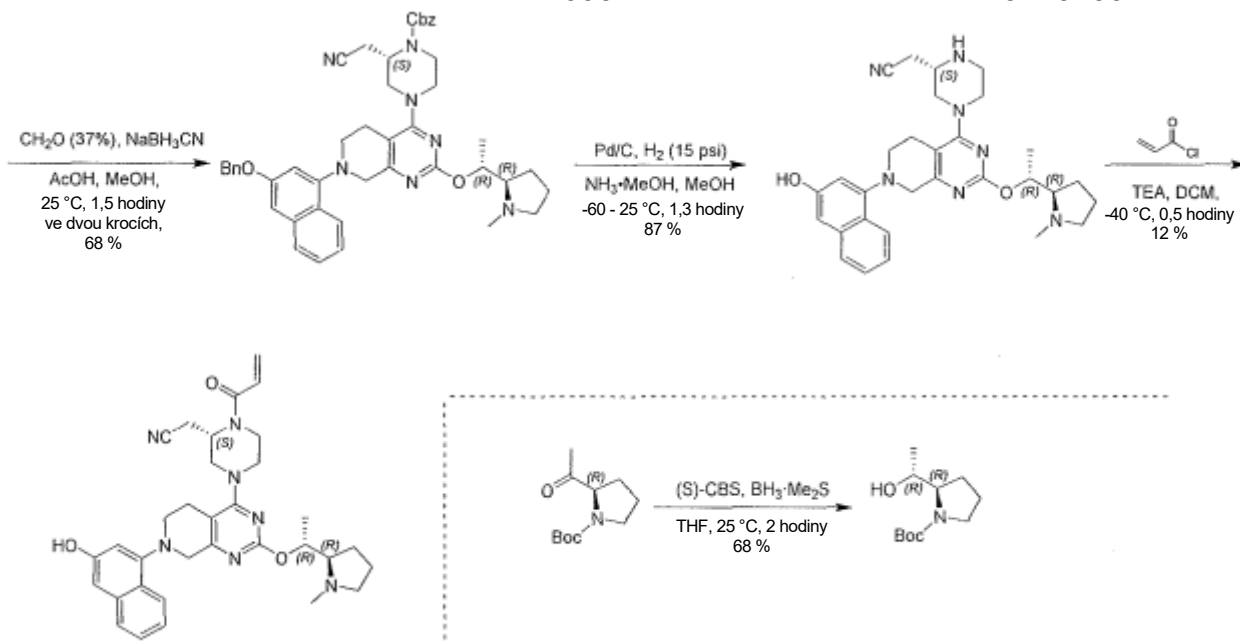


2-[(2*S*)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1*R*)-1-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



699

EP3710439 B1



Vložení: *tert*-butyl(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylát.

Směs $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (10 M v DMS, 610 μl , 1,3 eq) a (3*a*S)-1-methyl-3,3-difenyl-3*a*,4,5,6-tetrahydropyrrolo[1,2-*c*][1,3,2]oxazaborol (1 M v toluenu, 938 μl , 0,2 eq) v THF (10 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Poté byl přidán roztok *tert*-butyl(2*R*)-2-acetylpyrrolidin-1-karboxylátu (1,00 g, 4,69 mmol, 1 eq) v THF (10 ml) a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zklidněna MeOH (4 ml), zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , PE/EtOAc = 50/1 až 5/1). Byl získán *tert*-butyl(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (690 mg, 3,21 mmol, výtěžek 68 %) jako bílá pevná látka.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 5,19 (br s, 1H), 3,79–3,59 (m, 2H), 3,49 (br s, 1H), 3,35–3,18 (m, 1H), 2,04–1,90 (m, 1H), 1,88–1,68 (m, 3H), 1,47 (d, J = 0,8 Hz, 9H), 1,20–1,11 (m, 3H).

Krok A: benzyl(2*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-1[(1*R*)-1-[(2*R*)-1-*tert*-butoxykarbonyl]pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*R*)-2-[(1*R*)-1-hydroxyethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (263 mg, 1,22 mmol, 1,2 eq) v toluenu (15 ml) byl přidán *t*-BuONa (196 mg, 2,04 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Ke směsi byl přidán roztok benzyl(2*S*)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,02 mmol, 1 eq) v toluenu (15 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Po 0,5 h

míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs doplněna H₂O (1 × 7 ml) a ethylacetátem (1 × 35 ml). Organická fáze byla separována, promyta solným roztokem (1 × 20 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány na pH = 7 přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (1 × 100 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (470 mg, 536 umol, výtěžek 53%, 95,6% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 838.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,46–7,31 (m, 10H), 7,00 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,78–5,44 (m, 1H), 5,30–5,08 (m, 4H), 4,70 (br s, 1H), 4,35–4,20 (m, 3H), 4,08–3,79 (m, 2H), 3,72–3,13 (m, 7H), 3,12–2,64 (m, 4H), 2,01–1,71 (m, 5H), 1,46 (s, 9H), 1,26–1,23 (m, 3H).

Krok B: benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 537 umol, 1 eq) v DCM (600 ul) byla přidána TFA (918 mg, 8,05 mmol, 596 ul, 15 eq) při teplotě 0 °C v dusíkové atmosféře. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla směs zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (700 mg, surový, TFA) ve formě žlutého oleje.

Krok C: benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-pyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (650 mg, 763 umol, 1 eq, TFA), formaldehydu

(310 mg, 3,81 mmol, 284 μ l, 5 eq, 37 % ve vodě) a AcOH (45,8 mg, 763 μ mol, 43,6 μ l, 1 eq) v MeOH (15 ml) byla míchána 0,5 h při teplotě 25 °C. Poté byl přidán NaBH₃CN (120 mg, 1,91 mmol, 2,5 eq) a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zklidněna H₂O (10 ml) při teplotě 0 °C, poté extrahována ethylacetátem (3 \times 15 ml), promyta solným roztokem (1 \times 15 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány na pH = 7 přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (2 \times 50 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (260 mg, 339 μ mol, výtěžek ve dvou krocích 68 %, 97,9% čistota) ve formě žluté pevné látky.

Krok D: 2-1(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (100 ml) při teplotě -60 °C po dobu 20 minut. K roztoku benzyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (260 mg, 346 μ mol, 1 eq) v MeOH (15 ml) byl přidán Pd/C (200 mg, 10% čistota) a výše uvedená směs (NH₃•MeOH, 15 ml) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (180 mg, 300 μ mol, výtěžek 87 %, 88,0% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 528.

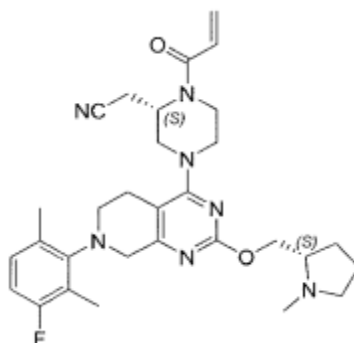
Krok E: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (180 mg, 341 μ mol, 1 eq) a TEA (345 mg, 3,41 mmol, 475 μ l, 10 eq)

v DCM (8 ml) byl přidán prop-2-enoylchlorid (30,9 mg, 341 umol, 27,8 ul, 1 eq) v dávce při teplotě -40 °C a směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla zklidněna nasyceným roztokem NaHCO₃ (2 ml) při teplotě 0 °C a poté extrahována pomocí CH₂Cl₂ (2 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 30 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃; ethylacetát/methanol = 20/1 až 3/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.) – ACN]; B%: 42 % – 72 %, 12 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(1R)-1-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 348, 23,5 mg, 39,9 umol, výtěžek 12 %, 99,0% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 582.

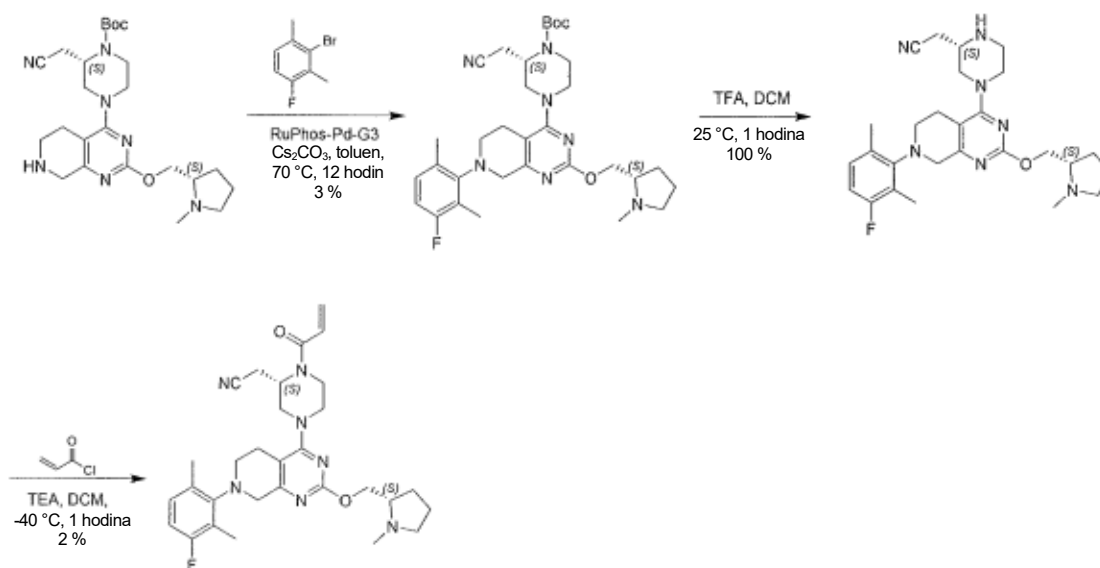
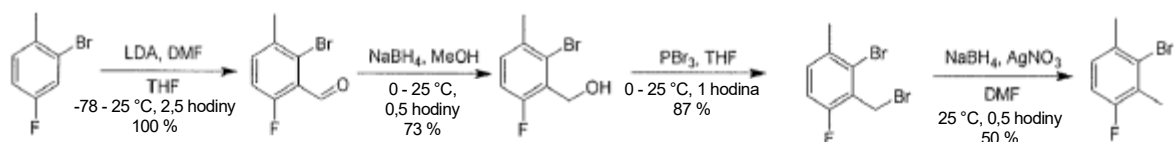
Podmínky SFC: „OJ-3S 3_5 40 3ML, kolona: Chiralcel OJ-3 100 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, methanol-d₄) δ = 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32–7,23 (m, 1H), 6,98–6,74 (m, 3H), 6,31 (br d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,85 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,27–5,15 (m, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,33–4,00 (m, 5H), 3,75–3,38 (m, 2H), 3,27–2,81 (m, 7H), 2,75–2,62 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,47–2,31 (m, 1H), 2,11–1,96 (m, 1H), 1,86–1,69 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Příklad 349



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluoro-2,6-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok 1: 2-bromo-6-fluoro-3-methyl-benzaldehyd. K roztoku 2-bromo-4-fluoro-1-methyl-benzenu (10 g, 52,9 mmol, 1 eq) v THF (200 ml) byl přidán LDA (2 M v toluenu, 31,7 ml, 1,2 eq) při teplotě -78 °C v dusíkové atmosféře. Po 2 hodinách míchání při teplotě -78 °C byl přidán roztok DMF (4,64 g, 63,5 mmol, 4,88 ul, 1,2 eq) při teplotě -78 °C. Směs byla opatrně zahřáta na teplotu 25 °C a míchána 0,5 hodiny. Směs byla zklidněna vodou (5 ml) a směs byla zředěna petroletherem/ethylacetátem (50 ml/5 ml) a vodou (50 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Sloučenina 2-bromo-6-fluoro-3-methyl-benzaldehyd (11,5 g, 52,9 mmol, výtěžek 100 %) byla získána jako bezbarvý olej.

Krok 2: (2-bromo-6-fluoro-3-methyl-fenyl)methanol. K roztoku 2-bromo-6-fluoro-3-methyl-benzaldehyd (11,5 g, 52,9 mmol, 1 eq) v MeOH (100 ml) byl přidán NaBH₄ (2,20 g, 58,2 mmol, 1,1 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě

25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zklidněna vodou při teplotě 0 °C a směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií se silikagelem (petrolether/ethylacetát = 50/1 až 3/1). Požadované frakce byly jímány a koncentrovány ve vakuu. Sloučenina (2-bromo-6-fluoro-3-methyl-fenyl)methanol (8,5 g, 38,4 mmol, výtěžek 73 %, 99% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M-17]: 201.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,20 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,35–2,11 (m, 1H).

Krok 3: 3-bromo-2-(bromomethyl)-1-fluoro-4-methyl-benzen. Ke směsi (2-bromo-6-fluoro-3-methyl-fenyl)methanol (5 g, 22,8 mmol, 1 eq) v THF (100 ml) byl přidán PBr_3 (12,4 g, 45,6 mmol, 2 eq) v dávkách při teplotě 0 °C. Poté, co byla směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a promyt ledovou vodou (1 × 50 ml), 10% vodným roztokem hydrouhličitanu sodného (2 × 50 ml) a solným roztokem (1 × 20 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 1/0 až 10/1). Sloučenina 3-bromo-2-(bromomethyl)-1-fluoro-4-methyl-benzen (5,6 g, 19,9 mmol, výtěžek 87 %) byla získána jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,20 (dd, J = 6,4, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 2,41 (s, 3H).

Krok 4: 3-bromo-1-fluoro-2,4-dimethyl-benzen. K roztoku 3-bromo-2-(bromomethyl)-1-fluoro-4-methyl-benzenu (5,6 g, 19,9 mmol, 1 eq) v DMF (50 ml) byl přidán NaBH_4 (1,50 g, 39,7 mmol, 2 eq) a AgNO_3 (6,75 g, 39,7 mmol, 6,68 ml, 2 eq) při teplotě 25 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Sloučenina 3-bromo-1-fluoro-2,4-dimethyl-benzen (2,1 g, 9,93 mmol, výtěžek 50 %, 96% čistota) byla získána jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,05 (dd, J = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,35 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 1,06 mmol, 1 eq), 3-bromo-1-fluoro-2,4-dimethyl-benzenu (430 mg, 2,12 mmol, 2 eq), RuPhos-Pd-G3 (177 mg, 212 μmol , 0,2 eq), Cs_2CO_3 (863 mg, 2,65 mmol, 2,5 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 70 °C po dobu 12 hodin pod atmosférou N_2 . Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , ethylacetát/methanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (20 mg, 28,6 μmol , výtěžek 3%, 85% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, $M+1$]: 594.

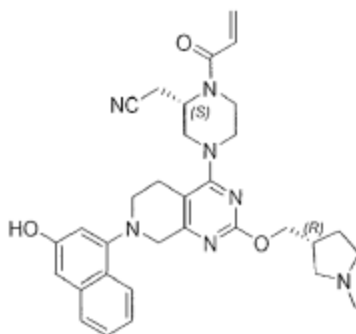
Krok B: 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (20 mg, 33,7 μmol , 1 eq) v DCM (100 μl) byla přidána TFA (57,6 mg, 505 μmol , 37,4 μl , 15 eq). Poté, co byla reakční směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[[*(2S)*-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (20,5 mg, 33,7 μmol , výtěžek 100 %, TFA) ve formě žlutého oleje.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[(2S)-1-

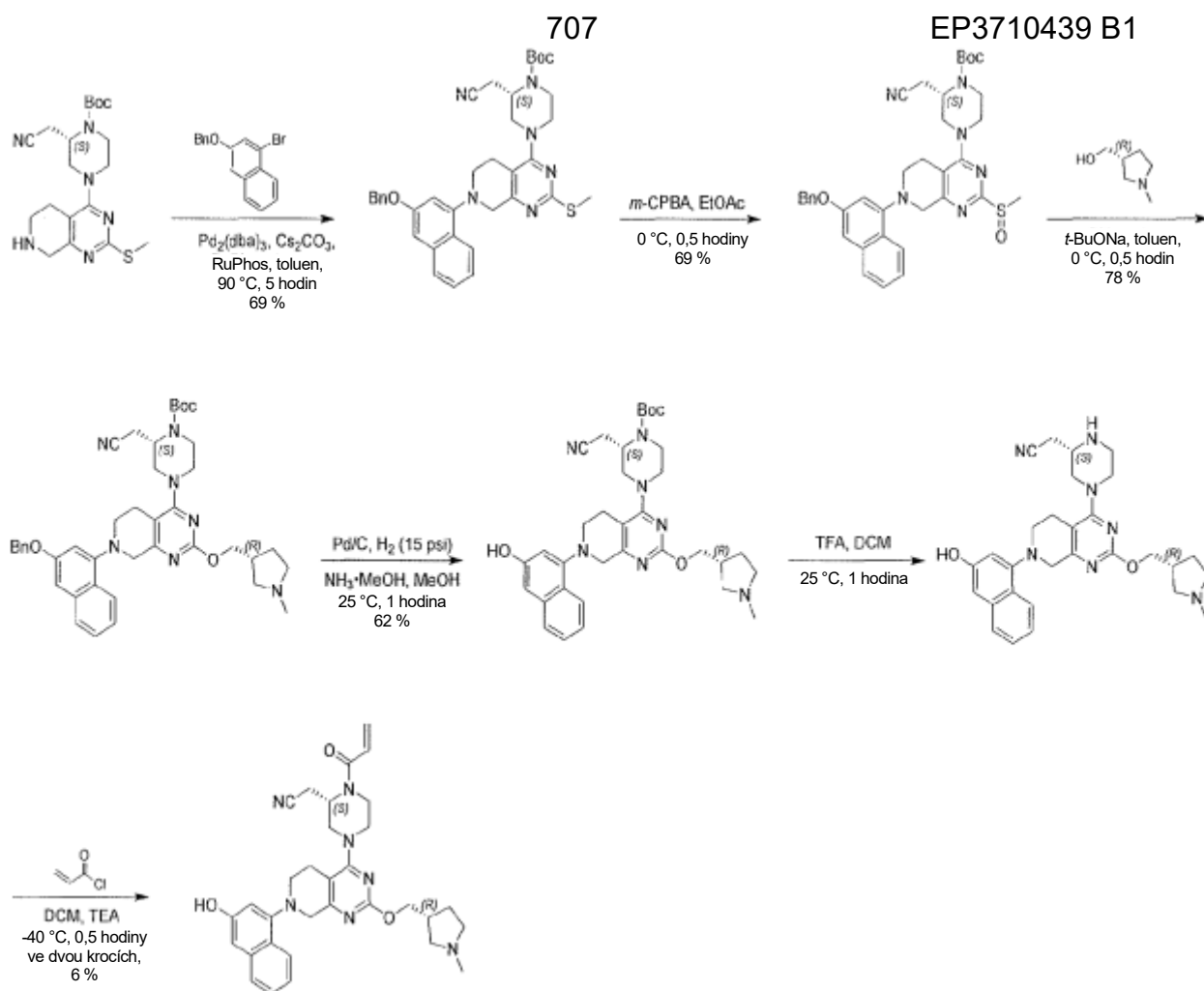
methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (20,5 mg, 33,7 umol, 1 eq, TFA) v DCM (1 ml) byl přidán TEA (34,1 mg, 337 umol, 46,9 ul, 10 eq) při teplotě -40 °C. Poté byl po kapkách přidán prop-2-enoylchlorid (3,05 mg, 33,7 umol, 2,75 ul, 1 eq) v DCM (1 ml) a směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (0,1 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn prep-TLC (SiO₂, dichlormetan/methanol = 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 16 % – 43 %, 9 min). Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-fluoro-2,6-dimethyl-fenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 349, 0,39 mg, 0,693 umol, výtěžek 2 %, 97,3% čistota) byla získána jako bezbarvá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 548.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,06–6,92 (m, 1H), 6,84 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,70–6,49 (m, 1H), 6,42 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,60 (br s, 1H), 4,39–4,27 (m, 1H), 4,25–3,83 (m, 5H), 3,75–3,22 (m, 5H), 3,19–2,47 (m, 10H), 2,34–2,21 (m, 6H), 2,21–1,89 (m, 4H).

Příklad 350



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-hydroxynaftalen-1-yl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,2 g, 1,71 mmol, výtěžek 69 %, 91% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 637.

Krok B: terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát.

K roztoku *terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu* (1,2 g, 1,88 mmol, 1 eq) v ethylacetátu (50 ml) byl při teplotě 0 °C přidán *m*-CPBA (382 mg, 1,88 mmol, 85% čistota, 1 eq). Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny byla reakční směs zklidněna nasyceným vodným roztokem Na₂S₂O₃ (20 ml) a poté extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 100/1 až 10/1). Sloučenina *terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát* (900 mg, 1,30 mmol, výtěžek 69 %, 94% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 653.

Krok C: terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu* (793 mg, 1,22 mmol, 1 eq) v toluenu (10 ml) byl při teplotě 0 °C přidán *t*-BuONa (350 mg, 3,65 mmol, 3 eq) a [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanol (420 mg, 3,65 mmol, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (30 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10/1 až 0/1). Byla získána sloučenina *terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát* (700 mg, 944 umol, výtěžek 78 %, 95% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 704.

Krok D: terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. NH₃ byl probubláván do MeOH (100 ml) při teplotě - 60 °C po dobu 10 minut. K roztoku terc-butyl(2S)-4-[7-(3-benzyloxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 994 umol, 1 eq) v MeOH (20 ml) byl přidán suchý Pd/C (300 mg, 10% čistota) a výše uvedený roztok NH₃•MeOH, (20 ml) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byla získána sloučenina terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 619 umol, výtěžek 62 %, 95% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 614.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,36–4,22 (m, 2H), 4,17–4,14 (m, 1H), 4,02 (br d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 3,85 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 3,47–3,08 (m, 3H), 3,07–2,64 (m, 12H), 2,56 (s, 3H), 2,27–2,14 (m, 1H), 1,89–1,75 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Krok E: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

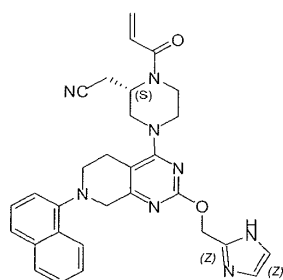
K roztoku terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 651 umol, 1 eq) v DCM (500 ul) byla přidána TFA (743 mg, 6,52 mmol, 482 ul, 10 eq). Poté, co byla reakční směs míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (409 mg, surový, TFA) ve formě hnědého oleje a použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 514.

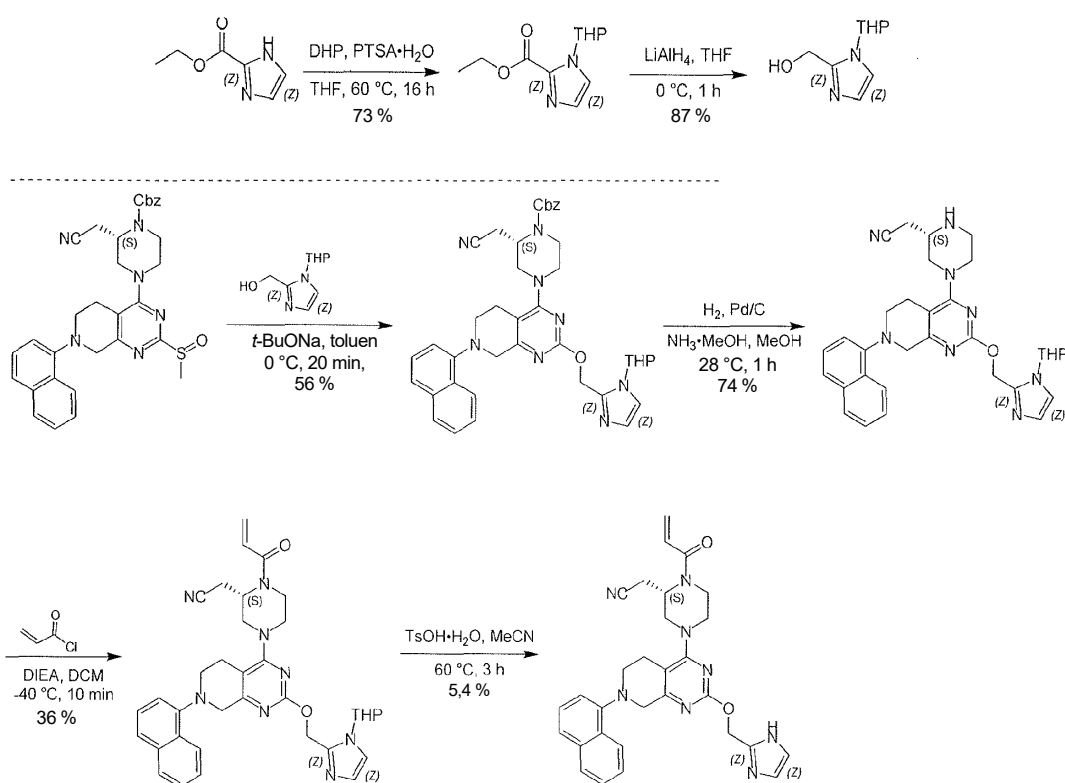
Krok F: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (409 mg, 651 umol, 1 eq, TFA) v DCM (10 ml) byl přidán TEA (659 mg, 6,52 mmol, 907 ul, 10 eq) při teplotě 0 °C. Po přidání byl po kapkách při teplotě -40 °C přidán prop-2-enoylchlorid (53,1 mg, 586 umol, 47,8 ul, 0,9 eq) v DCM (1 ml). Výsledná směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml) a extrahována ethylacetátem (10 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 100/1 až 5/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5u; mobilní fáze: [voda (0,225%FA) - ACN]; B%: 11 % – 41 %, 10 min.). Směs byla upravena na pH = 8 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována dichlormetanem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku. Sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 350, 25,5 mg, 39,9 umol, výtěžek 6 %, 89% čistota) byla získána jako hnědá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 568.

¹H NMR (400 MHz, kyselina octová-d₄) δ = 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,75 (br s, 1H), 6,38 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,23–5,01 (m, 1H), 4,98–4,49 (m, 4H), 4,43 (s, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,23–4,00 (m, 1H), 3,99–3,51 (m, 5H), 3,50–3,23 (m, 4H), 3,17–2,91 (m, 8H), 2,63–2,24 (m, 1H).

Příklad 351



2-[(2S)-4-[2-(1H-imidazol-2-ylmethoxy)-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: ethyl-1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-karboxylát. Směs ethyl-1H-imidazol-2-karboxylátu (5 g, 35,7 mmol, 1 eq), DHP (33,0 g, 392 mmol, 35,9 ml, 11,0 eq) a PTSA·H₂O (400 mg, 2,32 mmol, 6,51e⁻² eq) v THF (100 ml) byla míchána při teplotě 60 °C (teplota olejové lázně) po dobu 16 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu a poté zředěna ethylacetátem (100 ml) a vodou (100 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1×100 ml), vysušena nad síranem sodným, zfiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií nad silikagelem (petrolether/ethylacetát 20/1 až 1/1) za

vzniku ethyl-1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-karboxylátu (6,2 g, 26,0 mmol, výtěžek 73 %, 94% čistota) jako světle žlutého oleje.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,40 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 6,21 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H), 4,39 (dq, J = 0,8, 7,2 Hz, 2H), 4,20–4,10 (m, 1H), 3,71 (dt, J = 2,8, 11,6 Hz, 1H), 2,13–2,03 (m, 1H), 2,03–1,88 (m, 1H), 1,80–1,55 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Krok 2: (1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methanol. K roztoku ethyl-1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-karboxylátu (2 g, 8,92 mmol, 1 eq) v THF (40 ml) byl při teplotě 0 °C po 3 částech přidán LiAlH_4 (758 mg, 20,0 mmol, 2,24 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem Na_2SO_4 (2,89 ml), přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al_2O_3 , EtOAc/MeOH 1/0 až 10/1) za vzniku (1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methanolu (1,57 g, 7,75 mmol, výtěžek 87 %, 90% čistota) jako žlutého oleje.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ = 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,54 (dd, J = 2,4, 10,0 Hz, 1H), 4,74–4,61 (m, 2H), 4,15–3,99 (m, 1H), 3,76–3,68 (m, 1H), 2,06–1,88 (m, 3H), 1,84–1,60 (m, 3H).

Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-methylsulfinyl-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 64, 380 mg, 654 μmol , 1 eq) a (1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methanolu (238 mg, 1,31 mmol, 2 eq) v toluenu (0,4 ml) byl přidán $t\text{-BuONa}$ (126 mg, 1,31 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 20 minut. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (10 ml) a extrahován pomocí EtOAc (2 \times 20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí chromatografie (SiO_2 , PE/EtOAc 3/1 až 1/3) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (270 mg, 363,19 μmol , výtěžek 56 %, čistota 94%) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, $M+1$]: 699.

Krok B: 2-((2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. NH₃ byl probubláván do MeOH (3 ml) při teplotě -40 °C po dobu 10 minut. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (260 mg, 372 umol, 1 eq) v MeOH (3 ml) byl přidán výše uvedený roztok, poté Pd/C (100 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla šestkrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 28 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (160 mg, 275 umol, výtěžek 74 %, 97% čistota) jako žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku. LCMS [ESI, M+1]: 565.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (160 mg, 283 umol, 1,00 eq) a DIEA (73,2 mg, 567 umol, 98,7 ul, 2,00 eq) v DCM (3 ml) byl při teplotě -40 °C po kapkách přidán prop-2-enoylchlorid (38,5 mg, 425 umol, 34,7 ul, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byl ke směsi přidán nasycený vodný roztok NaHCO₃ (1 ml) a voda (3 ml). Vrstvy byly odděleny. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (2 × 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 50/1 až 10/1) za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (80 mg, 101 umol, výtěžek 36 %, čistota 78%) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 619.

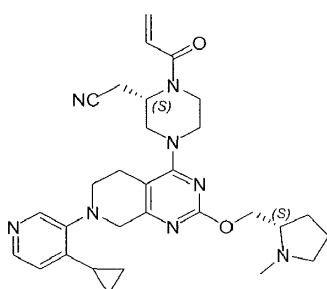
Krok D: 2-((2S)-4-[2-(1H-imidazol-2-ylmethoxy)-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Roztok 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-2-[(1-tetrahydropyran-2-ylimidazol-2-yl)methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (67 mg, 84,5 umol, 1 eq) a TsOH•H₂O (48,2 mg, 253 umol, 3 eq) v MeCN (1,5 ml) byl při

teplotě 60 °C míchán po dobu 3 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml) při teplotě 0 °C. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% NH₃•H₂O)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Surový produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: PhenomenexSynergi C18 150*30 mm*4 um; mobilní fáze: [voda (0,225%FA) - ACN]; B%: 20 % – 50 %, 10,5 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[2-(1H-imidazol-2-ylmethoxy)-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 351, 2,55 mg, 4,22 umol, výtěžek 5,4 %, 96% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 535.

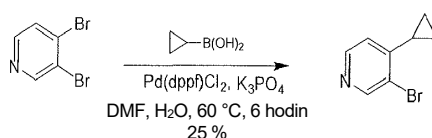
Podmínka SFC: kolona: Chiralpak AS-3 50 × 4,6 mm vnitřní průměr, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min., vlnová délka: 220 nm

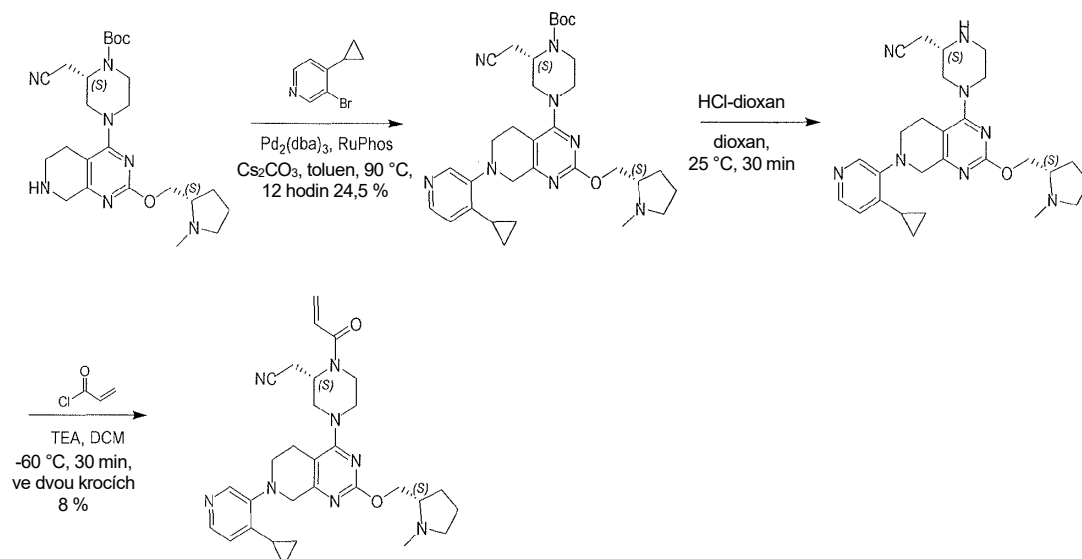
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,26–8,20 (m, 1H), 7,92–7,82 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,56–7,48 (m, 2H), 7,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,17 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,08–6,99 (m, 2H), 6,69–6,52 (m, 1H), 6,46–6,32 (m, 1H), 5,84 (br d, J=11,2 Hz, 1H), 5,56–5,44 (m, 2H), 5,24–4,90 (m, 1H), 4,88–4,14 (m, 4H), 4,14–3,79 (m, 2H), 3,79–3,37 (m, 3H), 3,35–2,64 (m, 4H), 2,61–2,49 (m, 1H).

Příklad 352



2-[(2S)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





3-bromo-4-cyklopropyl-pyridin. Směs 3,4-dibromopyridinu (3,0 g, 12,7 mmol, 1,0 eq), kyseliny cyklopropylborové (1,09 g, 12,7 mmol, 1,0 eq), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (927 mg, 1,27 mmol, 0,10 eq), K_3PO_4 (8,06 g, 38,0 mmol, 3,0 eq) v DMF (15,0 ml) a H_2O (3,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 60 °C po dobu 6 hodin v atmosféře N_2 . Organické rozpouštědlo bylo promyto vodou (80,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (300 ml), vysušeny pomocí Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether : ethylacetát=30 : 1 až 20 : 1). Sloučenina 3-bromo-4-cyklopropyl-pyridin (630 mg, 3,17 mmol, výtěžek 25 %, 99,6% čistota) byla získána jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 198.

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ = 8,69–8,61 (m, 1H), 8,39–8,32 (m, 1H), 6,75–6,71 (m, 1H), 2,29–2,18 (m, 1H), 1,20–1,12 (m, 2H), 0,84–0,77 (m, 2H).

Krok A: terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 500 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq), 3-bromo-4-cyklopropyl-pyridinu (315 mg, 1,59 mmol, 1,50 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (97,09 mg, 106 μmol , 0,10 eq), RuPhos (99,0 mg, 212 μmol , 0,20 eq) a Cs_2CO_3 (1,04 g, 3,18 mmol, 3,0 eq) v toluenu (5,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě

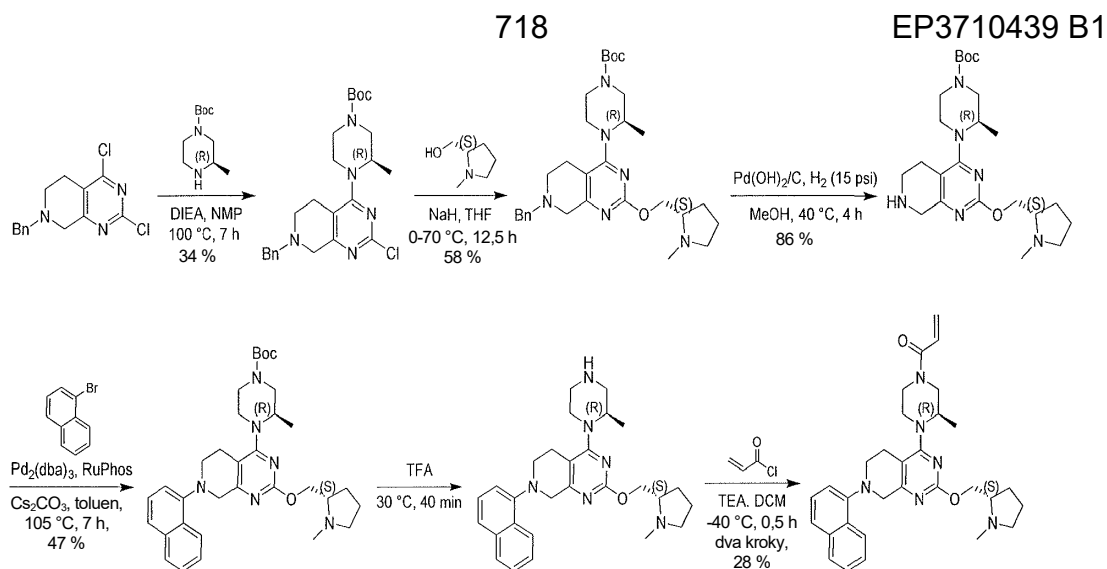
90 °C po dobu 12 hodin pod atmosférou N₂. Organické rozpouštědlo bylo promyty vodou (15,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 20 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% NH₃•H₂O ve vodě, 0–60% MeCN]. Získaný produkt byl zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován EA (3 × 50 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (180 mg, 260 umol, výtěžek 24,5%, 85% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:589.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (30,0 mg, 43,3 umol, 1,0 eq) v dioxanu (1,0 ml) byla přidána HCl•dioxan (4 M, 1,0 ml, 92,4 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Organické rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH 8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán surový produkt 2-[(2*S*)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (30,0 mg, surový) ve formě žluté pevné látky a použit v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 489.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(4-cyklopropyl-3-pyridyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (30,0 mg, 61,4 umol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byl přidán TEA (31,1 mg, 307 umol, 42,7 ul, 5,0 eq) a prop-2-enoylchlorid (8,34 mg, 92,1 umol, 7,51 ul, 1,50 eq) při teplotě -60 °C. Směs byla míchána při teplotě -60 °C po dobu 30 minut



Krok A: *tert*-butyl(3*R*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylát. Roztok 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin (1,5 g, 5,10 mmol, 1 eq), *tert*-butyl(3*R*)-3-methylpiperazin-1-karboxylátu (1,12 g, 5,61 mmol, 1,1 eq), DIEA (1,32 g, 10,2 mmol, 1,78 ml, 2 eq) v NMP (30 ml) byl míchán při teplotě 100 °C po dobu 7 hodin. Do směsi byla přidána voda (90 ml). Výsledná směs byla zředěna EtOAc (20 ml) a extrahována EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (40 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl resuspendován (PE : EtOAc=3 : 1, 20 ml) a přefiltrován a filtrační koláč promyt (PE : EtOAc = 3 : 1, 40 ml) za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (0,9 g, 1,73 mmol, výtěžek 34 %, 88,0% čistota) ve formě šedé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 458.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,38–7,27 (m, 5H), 4,28–4,18 (m, 1H), 4,16–3,80 (m, 2H), 3,74 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,65–3,52 (m, 2H), 3,41–3,27 (m, 1H), 3,21–2,89 (m, 2H), 2,74–2,58 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,23 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

Krok B: *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-benzyl-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (566 mg, 4,91 mmol, 583 ul, 2,5 eq) v THF (20 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (157 mg, 3,93 mmol, 60,0% čistota, 2 eq) a míchán při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl ke směsi přidán *tert*-butyl(3*R*)-

4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-karboxylát (900 mg, 1,97 mmol, 1 eq). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 12 hodin ve zkumavce v atmosféře N₂. Směs byla zklidněna vodou (15 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (40 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 35 %) za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-benzyl-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (680 mg, 1,14 mmol, výtěžek 58 %, 90,0% čistota) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 537.

Krok C: *tert*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-benzyl-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methyl-piperazin-1-karboxylátu (680 mg, 1,27 mmol, 1 eq) v MeOH (14 ml) byl přidán Pd(OH)₂/C (340 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 40 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrační koláč byl promyt MeOH (3 × 10 ml). Titrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (540 mg, 1,09 mmol, výtěžek 86 %, 90,0% čistota) jako hnědé pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění.

Krok D: *tert*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-(2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (520 mg, 1,16 mmol, 1 eq), 1-bromonaftalenu (482 mg, 2,33 mmol, 324 μ l, 2 eq), RuPhos (109 mg, 233 μ mol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (1,14 g, 3,49 mmol, 3 eq) v toluenu (11 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (107 mg, 116 μ mol, 0,1 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 105 °C po dobu 7 hodin. Do směsi byla přidána voda (10 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml)

a extrahována pomocí EtOAc (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 5 : 1 do 0 : 1). Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 61 %). Byla získána sloučenina *terc*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (330 mg, 547 umol, výtěžek 47 %, 95,0% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 573.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,26–8,18 (m, 1H), 7,89–7,84 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,18–4,14 (m, 1H), 4,03–3,68 (m, 2H), 3,45–3,00 (m, 6H), 2,84 (br s, 2H), 2,69 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35–2,24 (m, 1H), 2,12–2,06 (m, 1H), 1,91–1,70 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 1,32–1,27 (m, 3H).

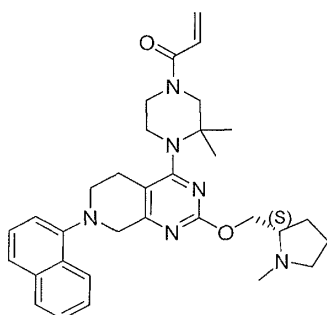
Krok E: 4-[(2*R*)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. Směs *terc*-butyl(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (330 mg, 576 umol, 1 eq) a TFA (657 mg, 5,76 mmol, 427 ul, 10 eq) byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 40 minut. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-[(2*R*)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (340 mg, surový, TFA) jako hnědého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok F: 1-[(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 4-[(2*R*)-2-methylpiperazin-1-yl]-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (340 mg, surový, TFA), TEA (586 mg, 5,80 mmol, 807 ul,) v DCM (6 ml) byl přidán prop-2-enoylchlorid (78,7 mg, 869 umol, 70,9 ul) při teplotě -40 °C, směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zklidněna nasyceným NaHCO₃ (2 ml). Směs byla zředěna EtOAc (5 ml) a extrahována pomocí EtOAc (10 ml). Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid

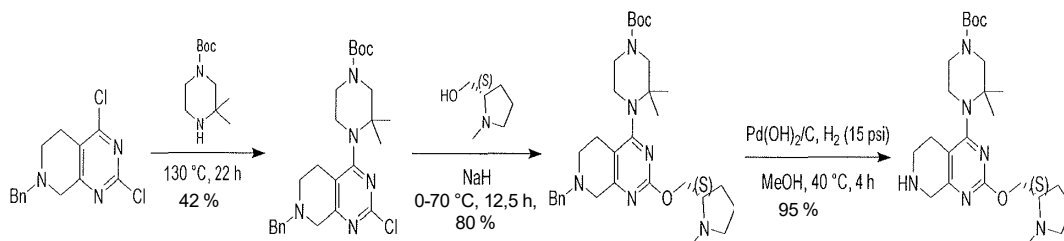
amonný obj./obj.)-ACN];B%: 55 % – 85 %,12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 1-[(3*R*)-3-methyl-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 353, 85,5 mg, 162 umol, výtěžek ve dvou krocích 28 %, 99,8% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 527.

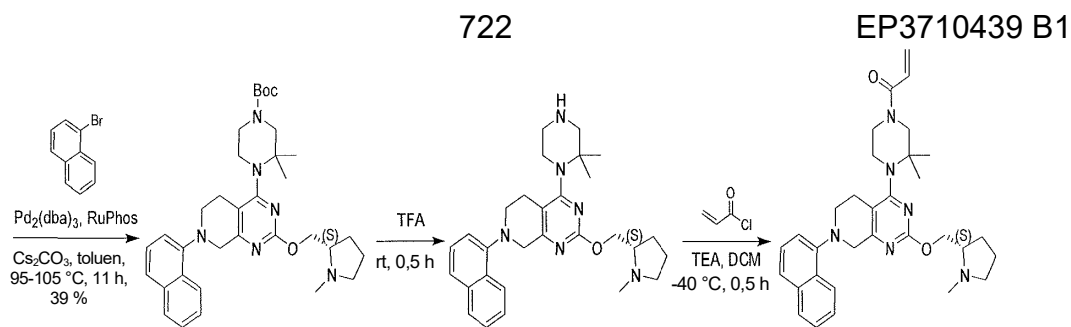
^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,23 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,90–7,84 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70–6,52 (m, 1H), 6,37 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,77 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,66–4,31 (m, 3H), 4,27 (s, 2H), 4,14 (dd, J = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 4,02–3,73 (m, 2H), 3,64–3,25 (m, 4H), 3,24–2,99 (m, 2H), 2,86 (br s, 2H), 2,74–2,63 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H), 1,28 (br d, J = 4,4 Hz, 3H).

Příklad 354



1-[3,3-dimethyl-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on





Krok A: *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylát. Roztok 7-benzyl-2,4-dichloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (1,5 g, 5,10 mmol, 1 eq), a *tert*-butyl-3,3-dimethylpiperazin-1-karboxylátu (4,37 g, 20,4 mmol, 4 eq) byl míchán při teplotě 130 °C po dobu 22 hodin. Zbytek byl použit přímo k přečištění. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 10 : 1). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*80 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225%FA) - ACN]; B%: 30 % – 60 %, 35 min., 60 % min.) za vzniku *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (1 g, 2,12 mmol, výtěžek 42 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 472.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,39–7,28 (m, 5H), 4,01 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,55–3,44 (m, 6H), 2,78–2,66 (m, 4H), 1,51 (s, 6H), 1,48 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (610 mg, 5,30 mmol, 629 μ l, 2,5 eq) v THF (20 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (169 mg, 4,24 mmol, 60% čistota, 2 eq) a míchán při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl ke směsi přidán *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylát (1 g, 2,12 mmol, 1 eq). Reakční směs byla zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 12 hodin ve zkumavce v atmosféře N₂. Reakční směs byla zklidněna vodou (10 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex luna C18 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda(0,225%FA)-ACN]; B%: 25 % – 50 %, 30; 79 % min) za vzniku *tert*-butyl-4-[7-benzyl-2-[(2*S*)-1-

methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (980 mg, 1,69 mmol, výtěžek 80 %, 95,0% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 551.

Krok C: *tert*-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku *tert*-butyl-4-[7-benzyl-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3,3-dimethyl-piperazin-1-karboxylátu (980 mg, 1,78 mmol, 1 eq) v MeOH (20 ml) byl přidán Pd(OH)₂/C (500 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 40 °C po dobu 4 hodin. Směs byla přefiltrována, filtrační koláč byl promyt MeOH (3 × 10 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *tert*-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (780 mg, 1,69 mmol, výtěžek 95 %, 100% čistota) jako bezbarvého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 461.

Krok D: *tert*-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 868 umol, 1 eq), 1-bromonaftalenu (360 mg, 1,74 mmol, 241 ul, 2 eq), Cs₂CO₃ (849 mg, 2,61 mmol, 3 eq) a RuPhos (81,0 mg, 174 umol, 0,2 eq) v toluenu (8 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (79,5 mg, 86,8 umol, 0,1 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 95 °C po dobu 8 hodin. Do směsi byla přidána voda (10 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc = 10 : 1 ~ 0 : 1). Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 52 %) za vzniku *tert*-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 340 umol, výtěžek 39 %, 95,0% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 587.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,22 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 7,87–7,82 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51–7,45 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,39–4,27 (m, 2H), 4,12–4,05 (m, 3H), 3,60–3,26 (m, 6H), 3,14 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,74–2,65 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,39–2,28 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 1H), 1,92–1,70 (m, 4H), 1,58 (br d, J = 4,0 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H).

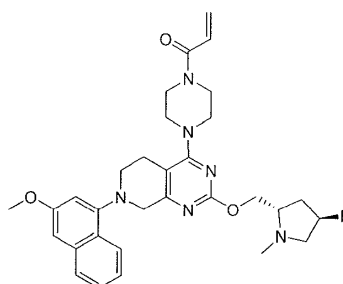
Krok E: 4-(2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. Roztok terc-butyl-3,3-dimethyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 358 μmol , 1 eq) a TFA (408 mg, 3,58 mmol, 265 μl , 10 eq) byl míchán při teplotě 30 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku 4-(2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (210 mg, surový, TFA) jako hnědého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok F: 1-[3,3-dimethyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 4-(2,2-dimethylpiperazin-1-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (210 mg, surový, TFA) a TEA (531 mg, 5,24 mmol, 730 μl) v DCM (4 ml) byl přidán prop-2-enoylchlorid (47,5 mg, 524 μmol , 42,8 μl) při teplotě -40 °C, směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zklidněna vodou (2 ml). Směs byla zředěna EtOAc (5 ml) a extrahována pomocí EtOAc (10 ml). Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 73 % – 100 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 1-[3,3-dimethyl-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 354, 104 mg, 189 μmol , výtěžek 53 %, 98,6% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 541.

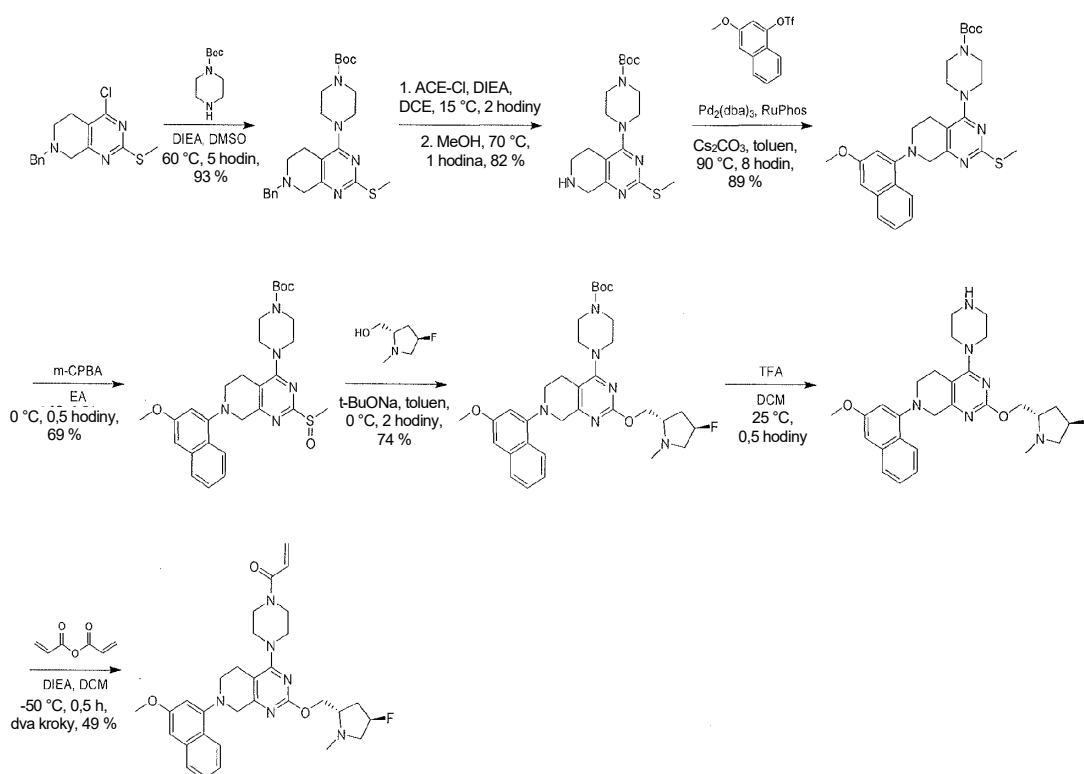
^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,26–8,18 (m, 1H), 7,85 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65–6,52 (m, 1H), 6,48–6,33 (m, 1H), 5,79–5,70 (m,

1H), 4,37–4,26 (m, 2H), 4,21 (br t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,17–4,06 (m, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,78–3,69 (m, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,39 (br s, 2H), 3,13 (br t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,80 (br s, 2H), 2,73–2,65 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,37–2,28 (m, 1H), 2,09–1,99 (m, 1H), 1,94–1,68 (m, 3H), 1,62 (br s, 6H).

Příklad 355



1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku 7-benzyl-4-chloro-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (5,0 g, 16,4 mmol, 1,0 eq) a *tert*-butylpiperazin-1-karboxylátu (4,57 g, 24,5 mmol, 1,50 eq) v DMSO (20,0 ml) byl přidán

DIEA (6,34 g, 49,1 mmol, 8,54 ml, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 60 °C po dobu 5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (200 ml) a extrahována EA (200 ml × 3). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (500 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, PE : EA = 50 : 1 – 5 : 1) za vzniku *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (7,0 g, 15,4 mmol, výtěžek 93 %) ve formě světle hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 456.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,40–7,27 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,54–3,48 (m, 4H), 3,47–3,38 (m, 4H), 2,65 (s, 4H), 1,48 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (7,0 g, 15,4 mmol, 1,0 eq) a DIEA (5,96 g, 46,1 mmol, 8,03 ml, 3,0 eq) v DCE (100 ml) byl přidán 1-chloroethylkarbonochloridát (5,49 g, 38,4 mmol, 2,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 2 hodiny. Poté byla směs zkoncentrována. Zbytek byl rozpuštěn s MeOH (100 ml) a zahřát na teplotu 70 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–50% MeCN) za vzniku *tert*-butyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,6 g, 12,6 mmol, výtěžek 82 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 366.

Krok C: K roztoku *tert*-butyl-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (3,60 g, 9,85 mmol, 1,0 eq), (3-methoxy-1-naftyl)trifluorometansulfonátu (meziprodukt 30, 7,54 g, 24,6 mmol, 2,50 eq), RuPhos (919 mg, 1,97 mmol, 0,20 eq) a Cs₂CO₃ (9,63 g, 29,6 mmol, 3 eq) v toluenu (30,0 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (1,35 g, 1,48 mmol, 0,15 eq). Směs byla třikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 8 hodin. Po dokončení byla směs doplněna vodou (50,0 ml) a extrahována EA (50,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn kolonovou

chromatografií (SiO₂, PE : EA = 20 : 1 – EA : MeOH = 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (4,60 g, 8,82 mmol, výtěžek 89 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 522.

Krok D: *tert*-butyl-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (3,80 g, 7,28 mmol, 1,0 eq) v EA (40,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán *m*-CPBA (1,41 g, 6,56 mmol, 0,90 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným NaHSO₃ (30,0 ml) a extrahována EA (50,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku *tert*-butyl-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2,70 g, 5,02 mmol, výtěžek 69 %) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52–7,42 (m, 1H), 7,39–7,33 (m, 1H), 6,92 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,42 (br s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,61 (br d, *J* = 4,0 Hz, 8H), 3,52–3,34 (m, 2H), 3,08–2,81 (m, 5H), 1,50 (s, 9H).

Krok E: *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq) a *t*-BuONa (286 mg, 2,98 mmol, 2,0 eq) v toluenu (8,0 ml) byl přidán [*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (396 mg, 2,98 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-

dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (670 mg, 1,10 mmol, výtěžek 74 %) ve formě žluté pevné látky.

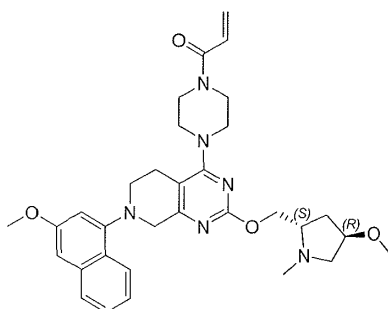
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48–7,41 (m, 1H), 7,38–7,31 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,29–5,06 (m, 1H), 4,44 (dd, *J* = 4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,27–4,20 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,66–3,43 (m, 9H), 3,36 (br s, 2H), 3,11–2,99 (m, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,70–2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,40–2,26 (m, 1H), 2,05–1,91 (m, 1H), 1,50 (s, 9H).

Krok F: 2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. K roztoku *tert*-butyl-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (650 mg, 1,07 mmol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byla přidána TFA (2,39 g, 21,0 mmol, 1,55 ml, 19,6 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt 2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin (780 mg, surový, 2 TFA) jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 507.

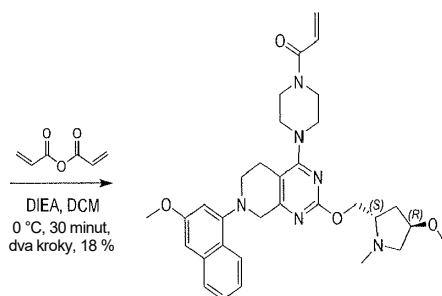
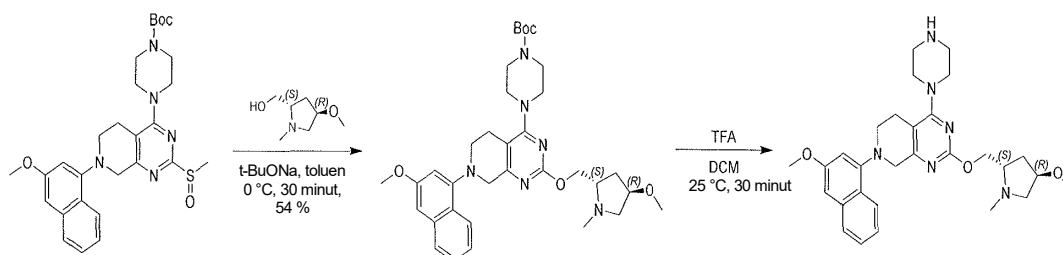
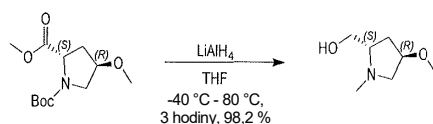
Krok G: 1-[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (780 mg, 1,06 mmol, 1,0 eq, 2 TFA) a DIEA (1,65 g, 12,7 mmol, 2,22 ml, 12,0 eq) v DCM (8,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (201 mg, 1,59 mmol, 1,50 eq) při teplotě -50 °C. Směs byla míchána při teplotě -50 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna MeOH (1 ml), poté zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 46 % – 76 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 1-[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 355, 300 mg, 528 μ mol, výtěžek ve dvou krocích 49 %, 98% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 561.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,49–7,42 (m, 1H), 7,40–7,32 (m, 1H), 6,91 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 10,8, 16,8$ Hz, 1H), 6,36 (dd, $J = 2,0, 16,8$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 1,6, 10,4$ Hz, 1H), 5,28–5,07 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 4,8, 11,2$ Hz, 1H), 4,30–4,19 (m, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,84 (br s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,65–3,50 (m, 5H), 3,37 (br s, 2H), 3,10–3,01 (m, 1H), 2,87 (br s, 2H), 2,70–2,55 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,42–2,26 (m, 1H), 2,07–1,90 (m, 1H).

Příklad 356



1-[4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: [(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku *O1-tert-butyl-O2-methyl(2S,4R)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu* (1,8 g, 6,94 mmol, 1,0 eq) v THF (30,0 ml) byl přidán LiAlH₄ (790 mg, 20,8 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla směs míchána při teplotě 80 °C po dobu 2 hodin v N₂ atmosféře. Reakční směs byla zklidněna nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (6,0 ml). Poté byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Sloučenina [(2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (1,1 g, 6,82 mmol, výtěžek 98 %, 90% čistota) byla získána jako bezbarvý olej a použita k dalšímu kroku přímo bez čištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 3,90–3,82 (m, 1H), 3,66 (dd, *J* = 3,2 Hz, 10,8 Hz, 1H), 3,46–3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,77–2,65 (m, 1H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,35–2,30 (m, 4H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,90–1,79 (m, 1H).

Krok B: tert-butyl-4-[2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert-butyl 4-[7-(3-methoxy-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu* (800 mg, 1,49 mmol, 1,0 eq), [(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (454 mg, 3,12 mmol, 2,1 eq), *t*-BuONa (286 mg, 2,98 mmol, 2,0 eq) v toluenu (5,0 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (15,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄, rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN]. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován EA (3 × 50,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina *tert-butyl-4-[2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát* (500 mg, 808 umol, výtěžek 54 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 619.

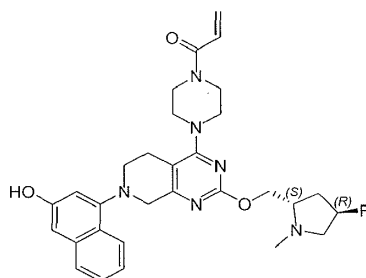
Krok C: 2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. K roztoku

tert-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 727 umol, 1,0 eq) v DCM (6,0 ml) byla přidána TFA (6,93 g, 60,8 mmol, 4,50 ml, 83,6 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno za vzniku 2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin (540 mg, surový, 2TFA) ve formě žlutého oleje. Surový produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 519.

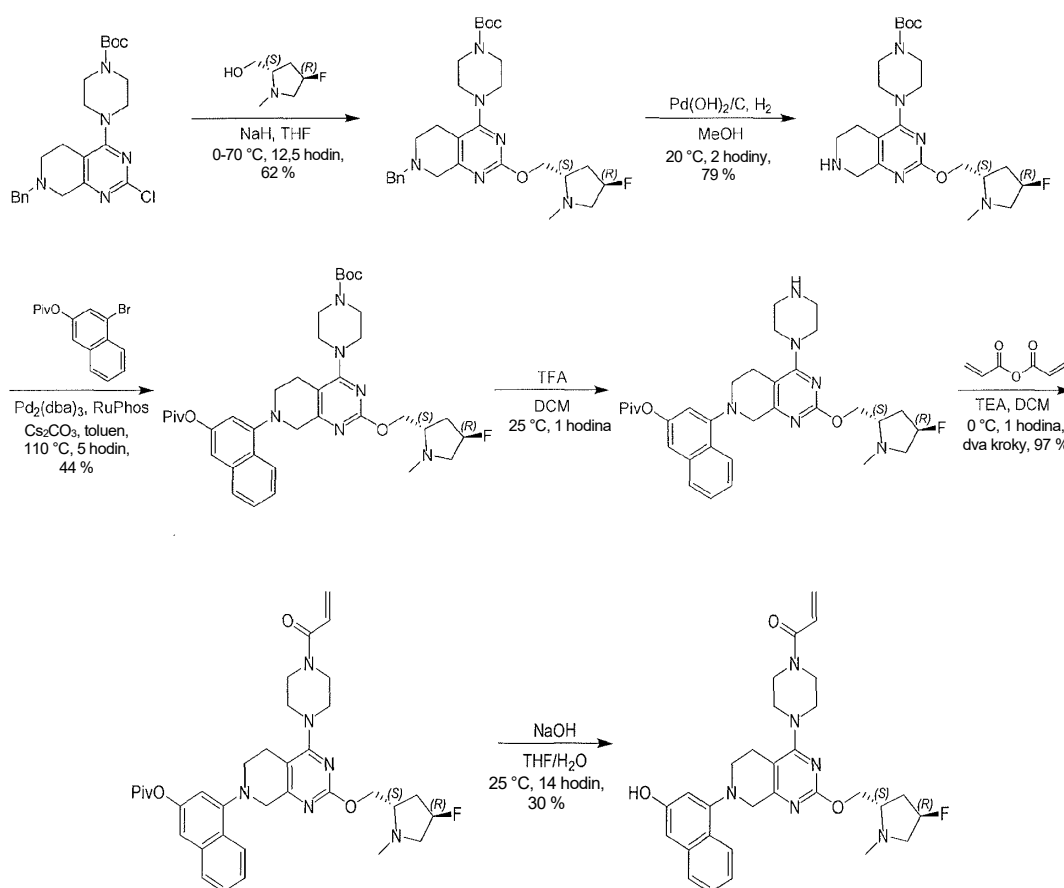
Krok D: 1-[4-[2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (540 mg, 2TFA) v DCM (6,0 ml) byl po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (130 mg, 1,03 mmol) a DIEA (800 mg, 6,19 mmol, 1,08 ml) v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla reakce zklidněna methanolem (10,0 ml) a směs byla odstraněna ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min.) a za lyofilizace. Byla získána sloučenina z názvu 1-[4-[2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-methoxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 356, 112 mg, 196 umol, 99% čistota, výtěžek 18 %) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 573.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,48–7,44 (m, 1H), 7,38–7,34 (m, 1H), 6,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 10,4 Hz, 16,8 Hz, 1H), 6,35 (dd, *J* = 2,0 Hz, 16,8 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 1,6 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 4,8 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,22–4,16 (m, 1H), 4,00–3,94 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,83–3,67 (m, 4H), 3,62–3,48 (m, 4H), 3,47–3,42 (m, 1H), 3,40–3,33 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,94–2,82 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (dd, *J* = 6,0 Hz, 10,0 Hz, 1H), 2,12–2,04 (m, 1H), 2,01–1,93 (m, 1H).

Příklad 357



1-[4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl-4-[7-benzyl-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku [(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (631 mg, 4,74 mmol, 3,76 eq) v THF (7,0 ml) byl při teplotě 0 °C přidán NaH (126 mg, 3,16 mmol, 60% čistota, 2,51 eq). Poté byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené směsi přidán *tert*-butyl-4-(7-benzyl-2-chloro-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (700 mg, 1,26 mmol, 1,0 eq). Po

přidání byla směs míchána při teplotě 70 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným NH₄Cl (15,0 ml) a extrahována EA (3 × 20,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, dichlormetan : metanol = 20 : 1 až 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl-4-[7-benzyl-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (530 mg, 980 umol, výtěžek 78 %) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 541.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,24–7,13 (m, 5H), 5,08–4,91 (m, 1H), 4,23 (dd, *J* = 4,4 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 6,0 Hz, 10,8 Hz, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,45–3,42 (m, 2H), 3,38–3,33 (m, 5H), 3,31–3,27 (m, 4H), 2,90–2,84 (m, 1H), 2,52–2,46 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,21–2,09 (m, 1H), 1,87–1,73 (m, 3 H), 1,34 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl-4-[7-benzyl-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (480 mg, 887 umol, 1 eq) v MeOH (6,0 ml) byl přidán Pd(OH)₂/C (270 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, EA/MeOH = 20 : 1 až 10 : 1). Byl získán produkt *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (350 mg, 706 umol, výtěžek 79 %, 91% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]:451.

Krok C: Ke směsi *tert*-butyl-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 621 umol, 1,0 eq), Pd₂(dba)₃ (85,3 mg, 93,2 umol, 0,15 eq), RuPhos (58,0 mg, 124,3 umol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (404 mg, 1,24 mmol, 2,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán (4-bromo-2-naftyl)-2,2-dimethylpropanoát (meziprodukt 54, 572 mg, 1,86 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 110 °C po dobu 5 hod v N₂. Směs byla zklidněna vodou (15,0 ml) a extrahována pomocí EA (3 × 20,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za

sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází (¹⁸C, 0,1% FA ve vodě, 0–70% MeCN). Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH 8, poté zkoncentrován; vodný roztok byl extrahován EA (3 × 40,0 ml) a spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byla získána sloučenina *tert*-butyl-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (190 mg, 272 umol, výtěžek 44 %, 97% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 677.

Krok D: [4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoát. Ke směsi *tert*-butyl-4-[7-[3-(2,2-dimethylpropanoyloxy)-1-naftyl]-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (110 mg, 162 umol, 1,0 eq) v DCM (1,5 ml) byla přidána TFA (2,31 g, 20,2 mmol, 1,5 ml, 124 eq) v dávkách při teplotě 25 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs koncentrována za vzniku [4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoátu (200 mg, surový, 2TFA) ve formě žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 577.

Krok E: [4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoát. Ke směsi [4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoát (200 mg, 2TFA) a TEA (493 mg, 4,87 mmol, 678 ul) v DCM (2,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (40,9 mg, 324 umol) v dávkách při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hod. Po dokončení byla reakční směs zklidněna MeOH (3,0 ml) při teplotě 0 °C a poté zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO₂, EA/MeOH = 20 : 1 až 10 : 1). Byla získána sloučenina [4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-

pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoát (100 mg, 153 umol, 97% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]:631.

Krok F: 1-[4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. Směs [4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-2-naftyl]-2,2-dimethylpropanoát (39,0 mg, 61,8 umol, 1,0 eq) a NaOH (61,8 mg, 1,55 mmol, 25,0 eq) v THF (1,5 ml) a H₂O (1,5 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 14 hodin. Po dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (10,0 ml) a poté extrahována pomocí EA (3 × 15,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný obj./obj.)-ACN]; B: 38 % – 68 %, 12 min) a lyofilizace. Byla získána sloučenina z názvu 1-[4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(3-hydroxy-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on (PŘÍKLAD 357, 10,1 mg, 18,4 umol, výtěžek 30 %, 99% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 547.

Podmínky SFC: 100% ee.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,04 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 7,30–7,34 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 10,4 Hz, 16,8 Hz, 1H), 6,37 (dd, *J* = 1,6 Hz, 16,8 Hz, 1H), 5,79 (dd, *J* = 2,0 Hz, 10,2 Hz, 1H), 5,28–5,14 (m, 1H), 4,46 (dd, *J* = 4,8 Hz, 11,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 5,2 Hz, 11,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,82–3,68 (m, 2H), 3,66–3,55 (m, 4H), 3,52–3,42 (m, 4H), 3,35–3,21 (m, 2H), 3,17–3,10 (m, 1H), 2,82–2,68 (m, 2H), 2,63–2,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,40–2,25 (m, 1H), 2,13–1,94 (m, 1H).

12 hodin při teplotě 25 °C. Organické rozpouštědlo bylo poté odpařeno a vodný roztok byl promyt *t*-butylmethyletherem a poté okyselen na pH = 3 1N kyselinou HCl. Roztok byl extrahován ethylacetátem (2 × 100 ml). Rozpouštědlo bylo odpařeno za vzniku kyseliny (2*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)pent-4-ynové (8 g, 37,5 mmol, výtěžek 85 %) ve formě bezbarvého oleje použitého bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]:589.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,49–4,33 (m, 2H), 4,21–4,01 (m, 3H), 3,96–3,79 (m, 2H), 3,60 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,44 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,32–2,97 (m, 5H), 2,88–2,53 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,29 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,87–1,71 (m, 3H).

Krok B: ethyl-2-[benzyl-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)pent-4-ynoyl]amino]acetát. K roztoku kyseliny (2*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)pent-4-ynové (7,75 g, 36,4 mmol, 1 eq), ethyl-2-(benzylamino)acetát (7,02 g, 36,4 mmol, 1 eq) a HATU (16,6 g, 43,5 mmol, 1,20 eq) v DMF (50 ml) byl přidán TEA (7,35 g, 72,7 mmol, 10,1 ml, 2,00 eq) při teplotě 25 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 h. Směs byla zředěna ethylacetátem (150 ml) a promyta vodou (3 × 200 ml) a solným roztokem (1 × 100 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (1 × 100 ml) a solným roztokem (1 × 100 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl použit k dalšímu kroku bez dalšího čištění. Byla získána sloučenina ethyl-2-[benzyl-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)pent-4-ynoyl]amino]acetát (13,7 g, 32,1 mmol, výtěžek 88,3 %, 91% čistota) jako červený olej, který se při stání při teplotě 25 °C po dobu 16 hodin změnil na červenou pevnou látku. LCMS [ESI, M-99]: 289.

Krok C: (3*S*)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazin-2,5-dion. K roztoku ethyl-2-[benzyl-[(2*S*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)pent-4-ynoyl]amino]acetátu (11,7 g, 30,1 mmol, 1 eq) v DCM (40 ml) byla přidána TFA (46,2 g, 405 mmol, 30 ml, 13,5 eq) při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a byl přidán toluen (30 ml). Poté, co byla směs míchána při teplotě 100 °C po dobu 1 hodiny, byla koncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu (200 ml) a alkalizován nasyceným vodným roztokem uhličitanu

sodného na pH = 8. Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (1 × 200 ml) a solným roztokem (1 × 100 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl triturován (ethylacetát/petrolether 1/5, 100 ml) a precipitát byl přefiltrován. Filtrační koláč byl vysušen ve vakuu. Sloučenina (3S)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazin-2,5-dion (5 g, 20,5 mmol, výtěžek 68 %, 99,5% čistota) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 243.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,46–7,20 (m, 5H), 6,59 (br s, 1H), 4,76 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,20 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,04–3,90 (m, 1H), 3,89–3,76 (m, 1H), 2,95–2,69 (m, 2H), 2,05 (t, J = 2,8 Hz, 1H).

Krok D: (3S)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazin. K roztoku (3S)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazin-2,5-dion (5,00 g, 20,6 mmol, 1,00 eq) v THF (50,0 ml) byl při teplotě 25 °C přidán LiAlH_4 (3,13 g, 82,6 mmol, 4,00 eq). Po 12 hodinách míchání při teplotě 65 °C byla směs přefiltrována a filtrační koláč byl promyt ethylacetátem (100 ml). Filtrát byl koncentrován ve vakuu za vzniku (3S)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazinu (4,10 g, 19,1 mmol, výtěžek 93 %) jako žlutého oleje a bez dalšího čištění použit v dalším kroku.

^1H NMR (400MHz, chloroform-d) δ = 7,37–7,24 (m, 5H), 3,55–3,47 (m, 2H), 3,03–2,86 (m, 3H), 2,85–2,78 (m, 1H), 2,73 (br d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,33–2,20 (m, 2H), 2,13–2,04 (m, 1H), 2,02 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 1,90–1,83 (m, 1H).

Krok E: tert-butyl(2S)-4-benzyl-2-prop-2-ynyl-piperazin-1-karboxylát.

Směs (3S)-1-benzyl-3-prop-2-ynyl-piperazinu (2,00 g, 9,33 mmol, 1,00 eq), TEA (2,83 g, 28,0 mmol, 3,90 ml, 3,00 eq) a $(\text{Boc})_2\text{O}$ (10,2 g, 46,7 mmol, 10,7 ml, 5,00 eq) v THF (20,0 ml) byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (1 × 20,0 ml), extrahována ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Spojená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 30,0 ml), vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn kolonovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 5/1). Požadované frakce byly shromážděny a koncentrovány ve vakuu za vzniku tert-butyl(2S)-4-benzyl-2-prop-2-ynyl-piperazin-1-karboxylátu (1,50 g, 4,20 mmol, výtěžek 45 %, 88% čistota) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 315.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,38–7,27 (m, 5H), 4,26 (br s, 1H), 3,99–3,74 (m, 1H), 3,59–3,45 (m, 2H), 3,08–2,89 (m, 2H), 2,79–2,68 (m, 2H), 2,62–2,53 (m, 1H), 2,11 (dd, J = 3,6, 11,2 Hz, 1H), 2,06–1,98 (m, 1H), 1,89 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 1,48–1,45 (m, 9H).

Krok F: (2S)-2-prop-2-ynylpiperazin. Směs *tert*-butyl (2S)-4-benzyl-2-prop-2-ynyl-piperazin-1-karboxylátu (1,40 g, 4,45 mmol, 1,00 eq), 1-chlor-1-(1-chlorvinyloxy)ethanu (2,51 g, 17,8 mmol, 4,00 eq) v DCE (20,0 ml) byla míchána při 85 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v methanolu (20,0 ml) a míchán při 65 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a rozptýlena petroletherem (10,0 ml) za vzniku (2S)-2-prop-2-ynylpiperazinu (0,80 g, surový stav, 2 HCl) jako žluté tuhé látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 4,56–4,44 (m, 1H), 3,88–3,80 (m, 1H), 3,79–3,73 (m, 1H), 3,62–3,34 (m, 4H), 2,87–2,76 (m, 3H).

Krok g: 4-benzyloxy-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin. Směs 4-benzyloxy-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4- d]pyrimidinu (2,00 g, 5,64 mmol, 1,00 eq), 1-bromnaftalenu (1,75 g, 8,46 mmol, 1,18 ml, 1,50 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (517 mg, 564 μmol , 0,10 eq), RuPhos (527 mg, 1,13 mmol, 0,20 eq) a Cs_2CO_3 (3,68 g, 11,3 mmol, 2,00 eq) v toluenu (20,0 ml) byl míchán při 110 °C po dobu 3 hodin pod N_2 . Směs byla zředěna vodou (5,00 ml), extrahována ethylacetátem (3 \times 5,00 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 10,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (TFA, 0,10 %)/acetonitril]. Požadovaná frakce byla odebrána a upravena na hodnotu $\text{pH} > 7$ nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5,00 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3 \times 20,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 30,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 4-benzyloxy-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidinu (1,34 g, 2,78 mmol, výtěžek 49 %, čistota 99,6 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 481.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,22–8,16 (m, 1H), 7,89–7,82 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51–7,45 (m, 4H), 7,45–7,33 (m, 4H), 7,14 (dd, J = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,45 (dd, J = 5,6, 10,4 Hz, 1H), 4,27–4,18 (m, 3H), 3,55–3,24 (m, 2H), 3,12 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,89 (br s, 2H), 2,76–2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,35–2,24 (m, 1H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,91–1,78 (m, 3H).

Krok H: 2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol. Směs 4-benzyloxy-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (1,30 g, 2,70 mmol, 1,00 eq) a Pd/C (0,20 g, čistota 10 %) v methanolu (200 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny pod H_2 při tlaku 15 psi. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-olu (1,00 g, 1,90 mmol, výtěžek 70 %, čistota 74 %) jako žluté tuhé látky, která byla bez dalšího čištění použita v dalším kroku. LCMS [ESI, $M+1$]: 391.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,24–8,16 (m, 1H), 7,90–7,81 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,43–4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,18–3,10 (m, 1H), 2,79 (br s, 2H), 2,70–2,54 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (dt, J = 7,2, 9,6 Hz, 1H), 2,02–1,96 (m, 1H), 1,91–1,75 (m, 3H).

Krok I: 2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl trifluormethansulfonát. K roztoku 2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-olu (0,40 g, 1,02 mmol, 1,00 eq) a TEA (207 mg, 2,05 mmol, 285 μl , 2,00 eq) v dichlormethanu (10,0 ml) byl při -40 °C přidán TfzO (318 mg, 1,13 mmol, 186 μl , 1,10 eq). Po míchání při -40 °C po dobu 0,25 hodiny byla směs zředěna vodou (3,00 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3 \times 5,00 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1 \times 5,00 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/methanol = 10/1). Požadované frakce byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl trifluormethansulfonátu (0,40 g, 528 μmol , výtěžek 52 %, čistota 69 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, $M+1$]: 523.

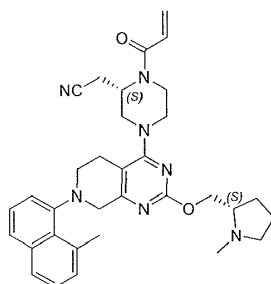
Krok J: 2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-4-[(3S)-3-prop-2-ynylpiperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. Směs [2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]trifluormethansulfonátu (0,38 g, 727 umol, 1,00 eq), (2S)-2-prop-2-ynylpiperazinu (350 mg, surový stav, 2 HCl) a DIEA (939 mg, 7,27 mmol, 1,27 ml, 10,0 eq) v DMF (4,00 ml) se míchala při 100 °C po dobu 0,25 hodiny. Směs byla zředěna vodou (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1 × 10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku 2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-4-[(3S)-3-prop-2-ynylpiperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (0,20 g, 336 umol, výtěžek 46 %, čistota 99 %, 2 FA) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 497.

Krok K: 1-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-prop-2-ynyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-4-[(3S)-3-prop-2-ynylpiperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (145 mg, 246 umol, 1,00 eq, 2 FA) a TEA (374 mg, 3,69 mmol, 514 ul, 15,0 eq) v dichlormethanu (4,00 ml) byl při -40 °C přidán prop-2-enoylchlorid (22,3 mg, 246 umol, 20,1 ul, 1,00 eq). Po 0,25 hodiny míchání při 25 °C byla směs zředěna vodou (3,00 ml) a poté extrahována dichlormethanem (3 × 3,00 ml). Extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: Phenomenex gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (10 mM NH₄HCO₃) - ACN]; B %: 57–87 %, 12 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 1-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-prop-2-ynyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (PŘÍKLAD 358, 25,6 mg, 46,3 umol, výtěžek 19 %, čistota 99,5 %) jako hnědé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 551.

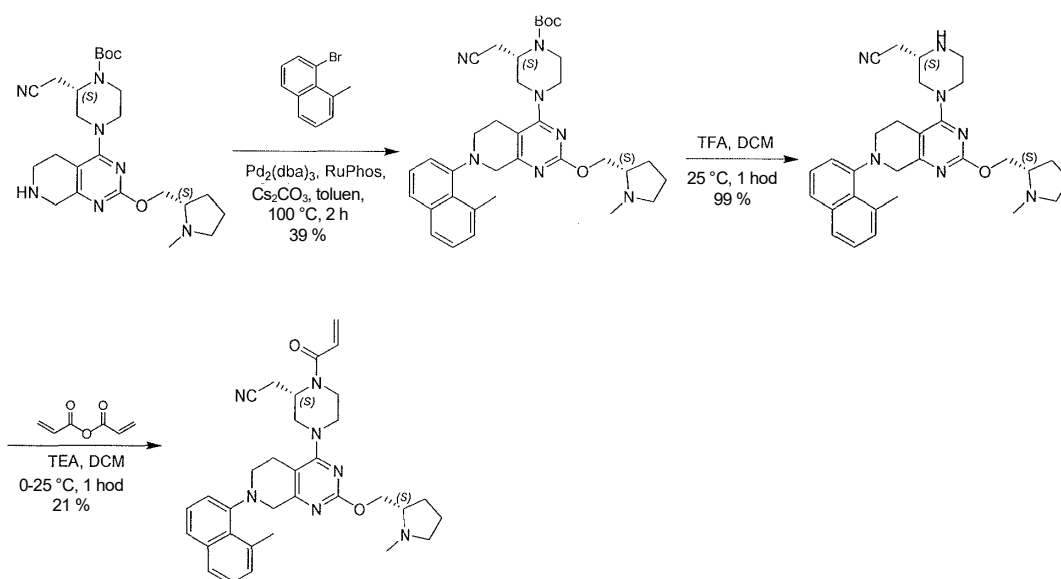
Podmínky SFC: „Kolona OD-3S_3_40_3ML: Chiralcel OD-3 100 × vnitřní průměr 4,6 mm, 3 um, mobilní fáze: 40 % methanol (0,05 % DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm“.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 8,21 (m, 1H), 7,91–7,81 (m, 1H), 7,60 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,54–7,47 (m, 2H), 7,46–7,39 (m, 1H), 7,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,36 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 2,0, 10,8 Hz, 1H), 5,00–4,52 (m, 1H), 4,46–4,36 (m, 1H), 4,34–3,81 (m, 6H), 3,47 (m, 1H), 3,38–3,21 (m, 2H), 3,19–2,90 (m, 4H), 2,84 (br s, 1H), 2,73–2,52 (m, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,10–2,03 (m, 1H), 1,90–1,70 (m, 4H).

Příklad 359



2-((*S*)-1-akryloyl-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs 1-brom-8-methyl-naftalenu (meziprodukt 69, 507 mg, 1,65 mmol, 1,3 eq), *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 600 mg, 1,27 mmol, 1 eq), Cs_2CO_3 (1,04 g, 3,18 mmol, 2,5 eq), RuPhos (118 mg,

254 umol, 0,2 eq) a Pd₂(dba)₃ (233 mg, 254 umol, 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byl třikrát odplyněn a pročištěn N₂ a poté byla směs míchána při 100 °C po dobu 2 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (30 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na hodnotu pH ~ 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Sloučenina *tert*-butyl (2*S*-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (310 mg, 501 umol, výtěžek 39 %, čistota 99 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 612.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,74–7,60 (m, 2H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,16 (m, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,43–4,33 (m, 1H), 4,30–4,14 (m, 2H), 4,10–3,72 (m, 4H), 3,60–3,44 (m, 1H), 3,38 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,24–3,04 (m, 4H), 3,03–2,84 (m, 5H), 2,82–2,53 (m, 4H), 2,52–2,42 (m, 3H), 2,29 (br s, 1H), 2,05–1,95 (m, 1H), 1,91–1,69 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (310 mg, 506 umol, 1 eq) v DCM (500 ul) byl přidán TFA (866 mg, 7,60 mmol, 562 ul, 15 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (317 mg, 506 umol, výtěžek 99 %, TFA) byla získána jako žlutý olej a byla použita k dalšímu kroku přímo bez čištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

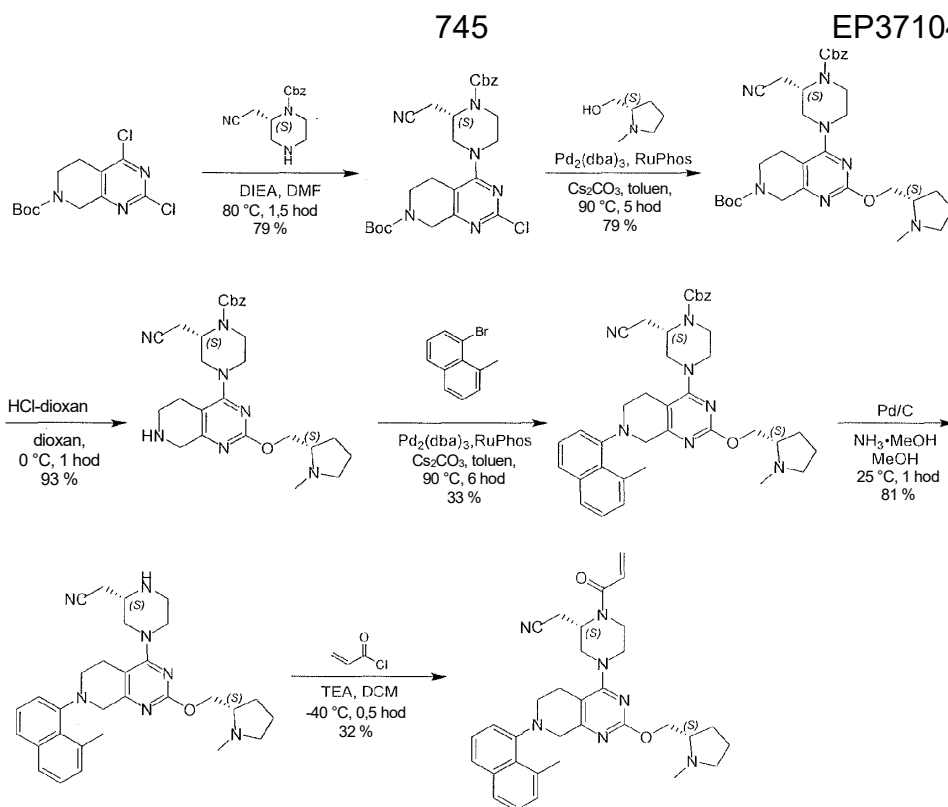
Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-

yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (317 mg, 506 umol, 1 eq, TFA) v DCM (5 ml) byla přidána TEA (512 mg, 5,07 mmol, 705 ml, 10 eq) při 0 °C. Po přidání byl po kapkách při 0 °C do DCM (1 ml) přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (51,1 mg, 405 umol, 0,8 eq). Vzniklá směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: Phenomenex gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.) - ACN]; B %: 50–80 %, 12 min). Základní sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 359, 60,2 mg, 105 umol, výtěžek 21 %, čistota 99,5 %) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

Stav SFC: „Kolona OJ-3S_5_5_40_3ML: Chiralcel OJ-3 100 × vnitřní průměr 4,6 mm, 3 um Mobilní fáze: ethanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 do 40 % Průtoková rychlost: 3 ml/min Vlnová délka: 220 nm“.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,75–7,60 (m, 2H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,46–6,33 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,44–4,32 (m, 1H), 4,31–4,21 (m, 1H), 4,20–4,03 (m, 3H), 3,98–3,83 (m, 1H), 3,78–3,62 (m, 1H), 3,60–3,36 (m, 2H), 3,23–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,88–2,74 (m, 1H), 2,73–2,55 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,35–2,21 (m, 1H), 2,13–1,97 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H).

Případně lze PŘÍKLAD 359 připravit následovně:



Krok A: *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (18,8 g, 61,7 mmol, 1 eq) v DMF (200 ml) byl přidán DIEA (15,9 g, 123 mmol, 21,5 ml, 2 eq) a benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 63, 16,0 g, 61,7 mmol, 1 eq). Po 1,5 hodině míchání při 80 °C byla reakční směs zředěna ethylacetátem (200 ml) a promyta vodou (200 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 2/1). Sloučenina *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (26 g, 48,8 mmol, výtěžek 79 %, čistota 99 %) byla získána jako bílá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 527.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,43–7,34 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,73–4,60 (m, 2H), 4,45 (d, *J* = 19,2 Hz, 1H), 4,13–4,02 (m, 2H), 3,94–3,75 (m, 2H), 3,45–3,25 (m, 3H), 3,11 (td, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,88–2,59 (m, 4H), 1,60 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl -3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-

7-karboxylát. Směs [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (10,5 g, 91,1 mmol, 10,8 ml, 2 eq), *tert*-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (24 g, 45,6 mmol, 1 eq), Pd₂(dba)₃ (6,18 g, 6,84 mmol, 0,15 eq), RuPhos (4,26 g, 9,12 mmol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (37,1 g, 114 mmol, 2,5 eq) v toluenu (450 ml) byla třikrát odplyněna a pročištěna N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (200 ml) a extrahována ethylacetátem (500 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, ethylacetát/methanol = 1/0 až 10/1). Sloučenina *tert*-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (25 g, 35,9 mmol, výtěžek 79 %, čistota 87 %) byla získána jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 606.

Krok C: benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (16 g, 26,4 mmol, 1 eq) v dioxanu (100 ml) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 99,1 ml, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Dioxan byl dekantován a byla zachycena tuhá látka. Pevný zbytek byl zředěn vodou (50 ml) a dichlormethanem (200 ml), poté byla upravena hodnota pH = 8 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a byla provedena extrakce ethylacetátem (200 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 13,5 g, 24,5 mmol, výtěžek 93 %, čistota 91,6 %) jako žlutého oleje, který byl v dalším kroku použit bez čištění. LCMS [ESI, M+1]: 506.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,45–7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 4,40–4,31 (m, 1H), 4,14–4,04 (m, 2H), 4,03–3,91 (m, 3H), 3,91–3,77 (m, 1H), 3,24 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,16–3,05 (m, 2H), 3,04–2,89 (m, 2H), 2,81 (br s, 1H),

2,75–2,51 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,35–2,22 (m, 1H), 2,08–2,00 (m, 1H), 1,92–1,76 (m, 3H).

Krok D: benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (10 g, 19,8 mmol, 1 eq), 1-brom-8-methyl-naftalenu (meziprodukt 69, 5,68 g, 25,7 mmol, 1,3 eq), RuPhos (2,77 g, 5,93 mmol, 0,3 eq), Cs₂CO₃ (16,1 g, 49,5 mmol, 2,5 eq) a Pd₂(dba)₃ (3,62 g, 3,96 mmol, 0,2 eq) v toluenu (100 ml) byl třikrát odplyněn a pročištěn N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 6 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (200 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na hodnotu pH = 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (500 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (9 g, 12,9 mmol, výtěžek 33 %, čistota 93 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 646.

¹H NMR (400 MHz, C₂D₂Cl₄) δ = 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08–6,93 (m, 7H), 6,91–6,78 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,13–3,95 (m, 1H), 3,88–3,33 (m, 6H), 3,22–2,87 (m, 2H), 2,86–2,65 (m, 4H), 2,65–2,42 (m, 5H), 2,41–2,32 (m, 1H), 2,30–2,13 (m, 2H), 2,07 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,92 (br s, 1H), 1,72–1,45 (m, 4H).

Krok E: 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (8 g, 12,4 mmol, 1 eq) v MeOH (100 ml) byl přidán Pd/C (2 g, čistota 10 %) a NH₃•MeOH (50 ml, 15 %) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu

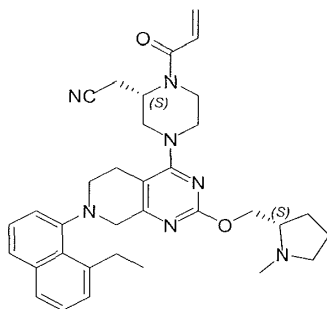
a pročištěna H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (5,7 g, 10,0 mmol, výtěžek 81 %, čistota 90 %) byla získána jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 512.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,2, 7,6 Hz, 1H), 7,40 (td, J = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,19 (m, 2H), 4,46–4,34 (m, 1H), 4,25–4,03 (m, 2H), 3,97–3,69 (m, 3H), 3,49–3,44 (m, 1H), 3,39–3,07 (m, 5H), 3,06–2,83 (m, 6H), 2,76–2,63 (m, 1H), 2,62–2,51 (m, 3H), 2,48 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,35–2,22 (m, 1H), 2,13–1,98 (m, 1H), 1,83–1,69 (m, 3H).

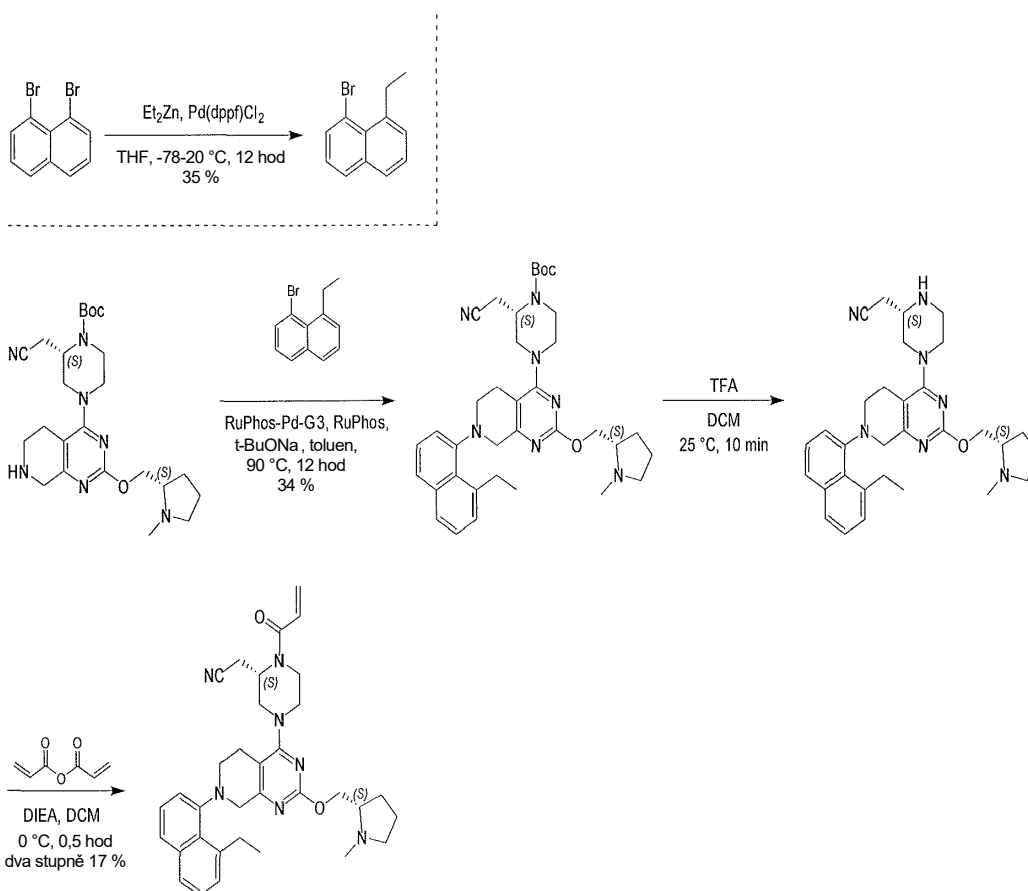
Krok F: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (6,4 g, 12,5 mmol, 1 eq) v dichlormethanu (120 ml) byl při -40 °C přidán TEA (19 g, 187 mmol, 26 ml, 15 eq). Po přidání byl při teplotě -40 °C po kapkách přidán roztok prop-2-enoylchloridu (1,70 g, 18,8 mmol, 1,53 ml, 1,5 eq) v dichlormethanu (2 ml). Po míchání při -40 °C po dobu 0,5 hodiny byla reakční směs ochlazená nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10 ml), poté zředěna vodou (50 ml) a extrahována dichlormethanem (50 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM/MeOH = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn metodou prep-HPLC (kolona: Kromasil 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20–50 %, 28 min). Směs byla upravena na hodnotu pH = 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována dichlormethanem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku základní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 359, 2,3 g, 4,03 mmol, výtěžek 32 %, čistota 99 %) jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

^1H NMR (400 MHz, chloroform -d) δ = 7,74–7,59 (m, 2H), 7,46–7,36 (m, 1H), 7,33 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,26–7,15 (m, 2H), 6,70–6,47 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,16–4,47 (m, 1H), 4,44–4,32 (m, 1H), 4,30–3,62 (m, 6H), 3,58–3,26 (m, 2H), 3,25–2,95 (m, 5H), 2,91 (s, 3H), 2,86–2,55 (m, 4H), 2,48 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H), 2,36–2,21 (m, 1H), 2,13–2,02 (m, 1H), 1,92–1,67 (m, 3H).

Příklad 360



2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložit: 1-brom-8-ethyl-naftalen. K roztoku 1,8-dibromnaftalenu (2,0 g, 6,99 mmol, 1,0 eq) a Pd(dppf)Cl₂ (367 mg, 501 umol, 7,16 e⁻² eq) v THF (15,0 ml) byl při -78 °C přidán diethylzinek (1,0 M v toluenu, 3,50 ml, 0,50 eq). Směs byla míchána při teplotě -78–20 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (30,0 ml) a extrahována EA (30,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl rozptýlen pomocí PE (60,0 ml) a přefiltrován. Filtrační koláč byl promyt PE (10,0 ml × 2), matečná kapalina byla zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn na koloně flash s reverzní fází (C18, 0,1 % FA ve vodě, 0–100 % MeCN) za vzniku 1-brom-8-ethyl-naftalenu (600 mg, 2,45 mmol, výtěžek 35 %, čistota 96 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,72–7,63 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 2,4, 7,2 Hz, 1H), 7,30–7,23 (m, 2H), 7,13–7,04 (m, 1H), 3,43 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Krok A: terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,9-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 66, 300 mg, 636 umol, 1,0 eq), t-BuONa (183 mg, 1,91 mmol, 3,0 eq), RuPhos (59,4 mg, 127 umol, 0,2 eq) a RuPhos-Pd-G3 (106 mg, 127 umol, 0,20 eq) v toluenu (5,0 ml) byl přidán 1-brom-8-ethyl-naftalen (299 mg, 1,27 mmol, 2,0 eq). Směs se míchala při 90 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn pomocí kolony flash s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60 % MeCN) za vzniku terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 221 umol, výtěžek 34 %, čistota 98 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 626.

Krok B: 2-[[2-(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

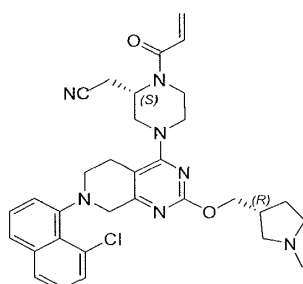
K roztoku terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 208 umol, 1,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán TFA (1,54 g,

13,5 mmol, 1,0 ml, 65,0 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (150 mg, surový stav, 2 TFA) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 526.

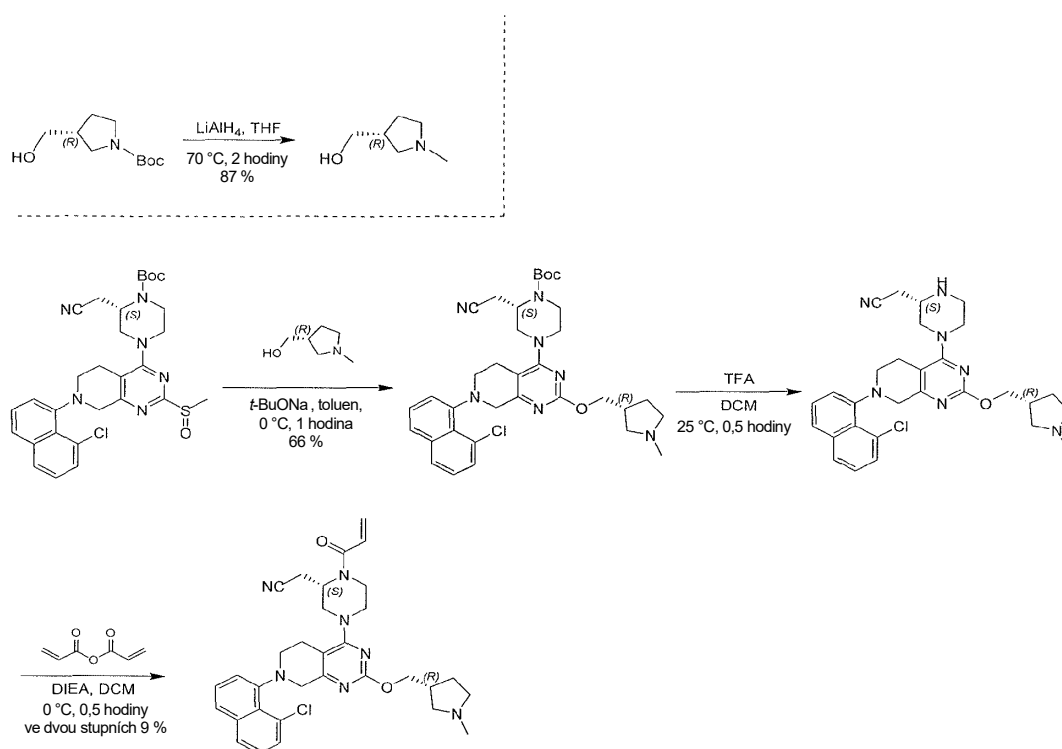
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 199 umol, 1,0 eq, 2 TFA) a DIEA (309 mg, 2,39 mmol, 416 ul, 12,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl při 0 °C přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (37,7 mg, 299 umol, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs ochlazena MeOH (1,0 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 53–83 %, 12 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 360, 20,0 mg, 33,8 umol, výtěžek 17 %, čistota 98 %) jako růžové tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 580.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,74–7,64 (m, 2H), 7,46–7,35 (m, 2H), 7,27–7,20 (m, 2H), 6,64–6,60 (m, 1H), 6,46–6,36 (m, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,20–4,50 (m, 1H), 4,45–4,33 (m, 1H), 4,31–4,19 (m, 1H), 4,17–3,96 (m, 3H), 3,93–3,84 (m, 1H), 3,74 (br d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,65–3,39 (m, 3H), 3,37–2,92 (m, 7H), 2,88–2,76 (m, 1H), 2,71–2,57 (m, 2H), 2,47 (br d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,34–2,23 (m, 1H), 2,11–1,98 (m, 1H), 1,80–1,72 (m, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Příklad 361



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl] acetonitril



Vložit: [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methanol. K roztoku *tert*-butyl (3R)-3-(hydroxymethyl) pyrrolidin-1-karboxylátu (1,0 g, 4,97 mmol, 1,0 eq) v THF (20,0 ml) byl přidán LiAlH₄ (377 mg, 9,94 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny, poté zahřáta na 70 °C a míchána při 70 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs ochlazená nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (1,0 ml) a přefiltrována. Filtrační koláč byl promyt THF (10,0 ml). Poté byla matečná kapalina zkoncentrována za vzniku [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl] methanolu (500 mg, 4,34 mmol, výtěžek 87 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 3,65 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 5,6, 10,0 Hz, 1H), 3,05–2,69 (m, 2H), 2,63–2,53 (m, 1H), 2,51–2,44 (m, 1H), 2,40–2,25 (m, 5H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,72–1,59 (m, 1H).

Krok A: *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl] methanolu (178 mg, 1,55 mmol, 3,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (124 mg, 1,29 mmol, 2,50 eq). Směs

byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené směsi přidán *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (300 mg, 516 umol, 1,0 eq). Po přidání byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn metodou flash s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (220 mg, 342 umol, výtěžek 66 %, čistota 98 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

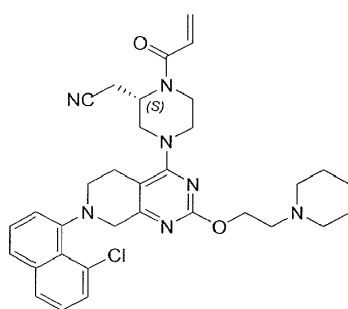
K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (360 mg, 569 umol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byl přidán TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,50 ml, 35,6 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (450 mg, surový stav, 2 TFA) jako žlutého oleje.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (450 mg, 592 umol, 1,0 eq, 2 TFA) a DIEA (918 mg, 7,10 mmol, 1,24 ml, 12,0 eq) v DCM (4,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (112 mg, 888 umol, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs ochlazena MeOH (1,0 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04 % NH₃•H₂O)-ACN]; B %: 70–82 %, 10 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-

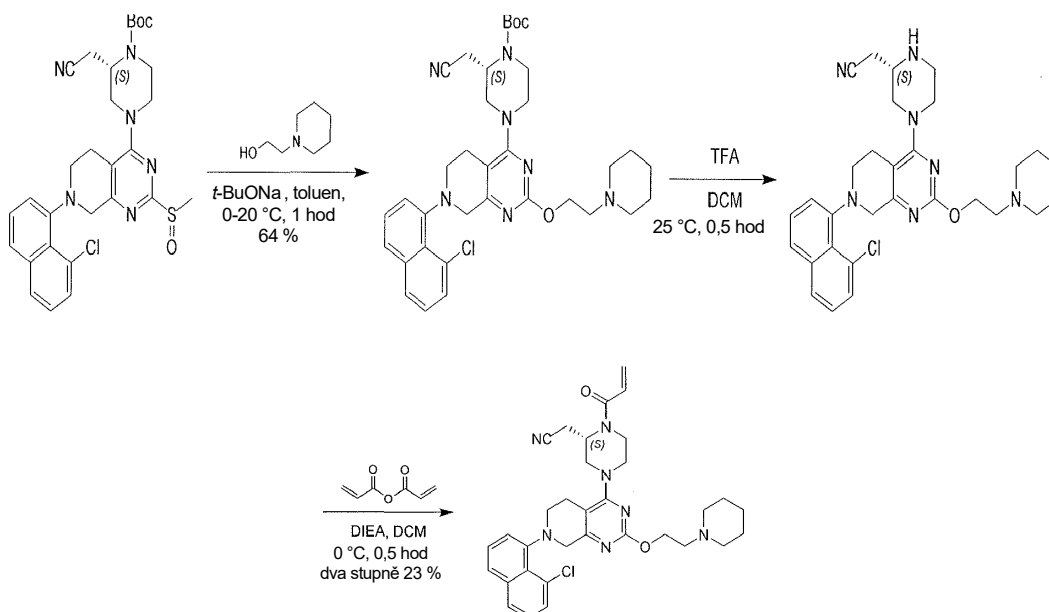
prop-2-enoyl-piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 361, 32,6 mg, 53,8 umol, výtěžek 9 %, čistota 97 %) jako šedé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 586.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,68 (br d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,54 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,41–7,32 (m, 1H), 7,26 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,18–7,11 (m, 1H), 6,60–6,43 (m, 1H), 6,32 (br d, $J=16,4$ Hz, 1H), 5,75 (br d, $J=10,8$ Hz, 1H), 5,15–4,50 (m, 1H), 4,41–4,28 (m, 1H), 4,18–4,10 (m, 2H), 4,09–3,88 (m, 2H), 3,87–3,68 (m, 2H), 3,57–3,45 (m, 1H), 3,42–3,26 (m, 1H), 3,25–2,87 (m, 5H), 2,86–2,74 (m, 1H), 2,73–2,57 (m, 3H), 2,56–2,47 (m, 2H), 2,46–2,37 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,07–1,90 (m, 1H). LCMS [ESI, M+1]: 586.

Příklad 362



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku 2-(1-piperidyl) ethanolu (133 mg, 1,03 mmol, 137 μ l, 3,0 eq) v toluenu (2,0 ml) byl při 0 °C přidán *t*-BuONa (66,2 mg, 688 μ mol, 2,0 eq). Směs se míchala při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené kapalině při 0 °C přidán *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 344 μ mol, 1,0 eq). Po přidání byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (5,0 ml) a extrahována EA (5,0 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, PE : EA = 3 : 1 – EA : MeOH = 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 221 μ mol, výtěžek 64 %, čistota 95 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 646.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 4,64–4,61 (m, 1H), 4,48–4,36 (m, 3H), 4,14–3,92 (m, 3H), 3,90–3,76 (m, 1H), 3,63–3,54 (m, 1H), 3,36 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,26–3,06 (m, 3H), 3,01–2,86 (m, 1H), 2,82–2,76 (m, 2H), 2,71 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,64–2,58 (m, 1H), 2,58–2,50 (m, 4H), 2,48–2,42 (m, 1H), 2,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,64–1,57 (m, 5H), 1,52 (s, 9H).

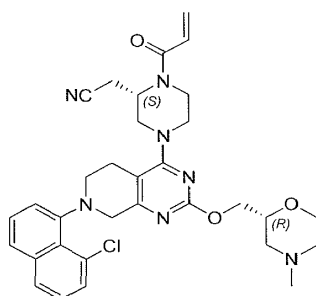
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 387 μ mol, 1,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,0 ml, 34,9 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, surový stav, 2 TFA) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 546.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-

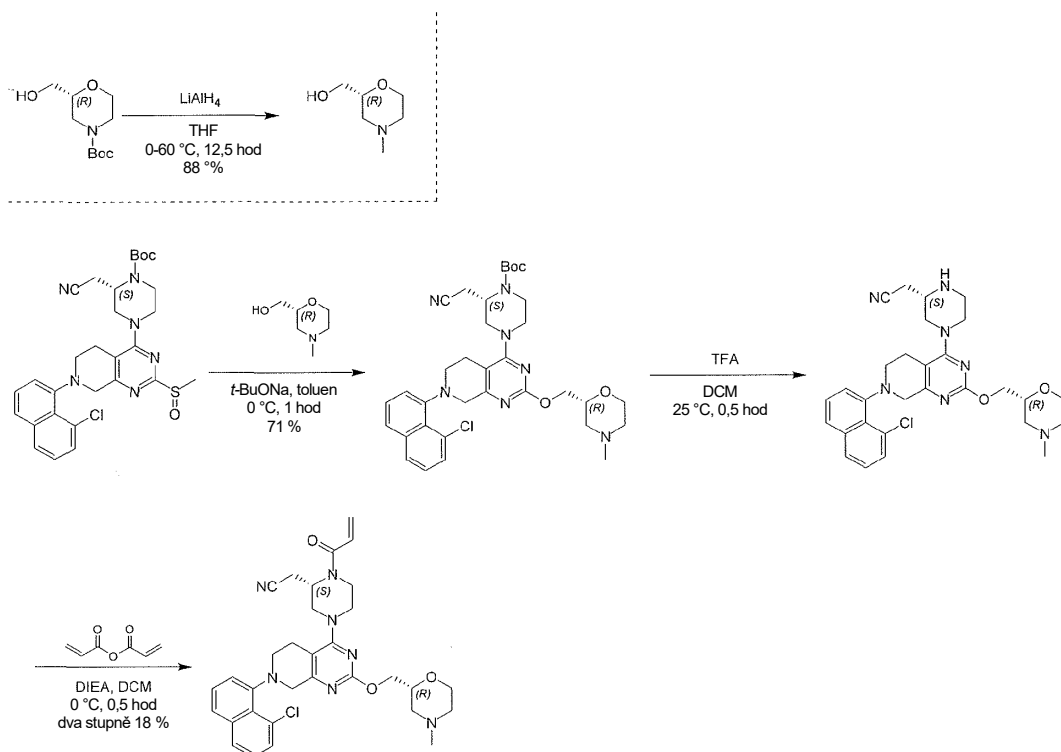
[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, 388 umol, 1,0 eq, 2 TFA) a DIEA (601 mg, 4,65 mmol, 810 ul, 12,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (73,3 mg, 581 umol, 1,5 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs ochlazena MeOH (1,0 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 55–85 %, 12 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 362, 54,0 mg, 88,1 umol, výtěžek 23 %, čistota 98 %) jako bezbarvého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 600.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J= 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 6,58–6,62 (m, 1H), 6,44–6,36 (m, 1H), 5,83 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,15–4,55 (m, 1H), 4,51–4,36 (m, 3H), 4,20–3,97 (m, 2H), 3,95–3,75 (m, 2H), 3,66–3,54 (m, 1H), 3,51–3,37 (m, 1H), 3,34–2,97 (m, 4H), 2,94–2,67 (m, 4H), 2,65–2,57 (m, 1H), 2,55–2,48 (m, 4H), 1,65–1,60 (m, 4H), 1,49–1,39 (m, 2H).

Příklad 363



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl] acetonitril



Vložit: [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl] methanol. K roztoku terc-butyl (2R)-2-(hydroxymethyl) morfolin-4-karboxylátu (1,50 g, 6,90 mmol, 1,0 eq) v THF (20,0 ml) byl při 0 °C po částech přidán LiAlH₄ (524 mg, 13,8 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny, poté byla zahřáta na 60 °C a míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs ochlazená nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (1,50 ml) a přefiltrována. Koláč byl promyt THF (20,0 ml × 2). Poté byla matečná kapalina zkoncentrována za vzniku [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl] methanolu (800 mg, 6,10 mmol, výtěžek 88 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 3,92–3,86 (m, 1H), 3,73–3,52 (m, 4H), 2,84–2,56 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,11 (dt, *J* = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 1,93 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H).

Krok A: terc-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methanolu (203 mg, 1,55 mmol, 3,0 eq) v toluenu (4,0 ml) byl přidán t-BuONa (99,2 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené směsi přidán terc-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (300 mg,

516 umol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (10,0 ml × 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Získaný produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, PE : EA = 3 : 1 – EA : MeOH = 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 366 umol, výtěžek 71 %, čistota 95 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 648.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 4,68–4,53 (m, 1H), 4,48–4,31 (m, 2H), 4,29–4,19 (m, 1H), 4,16–4,01 (m, 3H), 4,00–3,82 (m, 4H), 3,79–3,69 (m, 1H), 3,63–3,53 (m, 1H), 3,36 (br dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,29–3,06 (m, 3H), 3,01–2,86 (m, 2H), 2,83–2,64 (m, 3H), 2,63–2,45 (m, 1H), 2,36–2,28 (m, 3H), 2,19 (dt, *J* = 3,6, 11,6 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

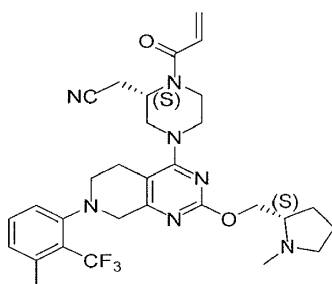
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 370 umol, 1,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán TFA (1,54 g, 13,5 mmol, 1,0 ml, 36,5 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, surový stav, 2 TFA) jako světle červeného oleje. LCMS [ESI, M+1]: 548.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2R*)-4-methylmorfolin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, 387 umol, 1,0 eq, 2 TFA) a DIEA (599 mg, 4,64 mmol, 808 ul, 12,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (73,1 mg, 580 umol, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs ochlazená MeOH (1,0 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl

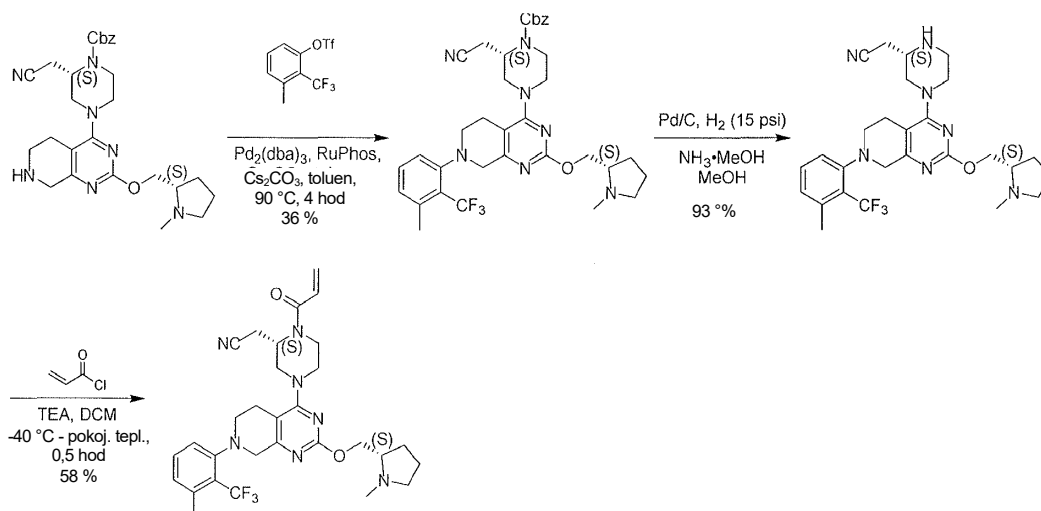
přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04 % NH₃·H₂O)-ACN]; B %: 45–75 %, 10 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2R)-4-methylmorpholin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 363, 42,7 mg, 70,4 umol, výtěžek 18 %, čistota 99 %) jako bílé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 602.

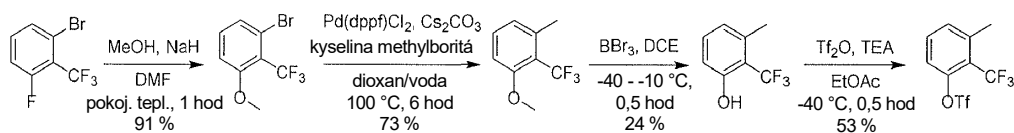
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,55–7,50 (m, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 6,65–6,52 (m, 1H), 6,39 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,25–4,53 (m, 1H), 4,48–4,32 (m, 2H), 4,30–4,21 (m, 1H), 4,19–4,00 (m, 2H), 3,99–3,89 (m, 3H), 3,88–3,76 (m, 1H), 3,75–3,68 (m, 1H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,52–3,35 (m, 1H), 3,31–2,98 (m, 4H), 2,92–2,55 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (dt, *J* = 3,2, 11,4 Hz, 1H), 2,02 (dt, *J* = 1,6, 10,8 Hz, 1H).

Příklad 364



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluoromethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril





Krok 1: 1-brom-3-methoxy-2-(trifluormethyl)benzen. K roztoku MeOH (1,32 g, 41,2 mmol, 1,67 ml, 2 eq) v DMF (125 ml) byl přidán NaH (1,65 g, 41,2 mmol, čistota 60,0 %, 2 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl ke směsi přidán 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzen (5 g, 20,6 mmol, 1 eq) a provádělo se míchání při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena ledovou vodou (20 ml). Do směsi byla přidána voda (300 ml) a směs byla extrahována MTBE (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (50 ml) a solným roztokem (50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE) za vzniku 1-brom-3-methoxy-2-(trifluormethyl)benzenu (5,28 g, 18,6 mmol, výtěžek 91,0 %, čistota 90,0 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,34–7,28 (m, 2H), 7,01–6,97 (m, 1H), 3,91 (s, 3H).

Krok 2: 1-methoxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)benzen. K roztoku 1-brom-3-methoxy-2-(trifluormethyl)benzenu (5,28 g, 20,7 mmol, 1 eq), Cs₂CO₃ (20,2 g, 62,1 mmol, 3 eq), kyseliny methylboronové (6,20 g, 104 mmol, 5 eq) v dioxanu (105 ml) a vodě (21 ml) byl přidán Pd(dppf)Cl₂ (2,27 g, 3,11 mmol, 0,15 eq) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána pod N₂ při 100 °C po dobu 6 hodin. Do směsi byla přidána voda (50 ml). Směs byla zředěna EtOAc (30 ml) a extrahována EtOAc (100 ml). Organická vrstva byla vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE) za vzniku 1-methoxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)benzenu (3,2 g, 15,1 mmol, výtěžek 73,1 %, čistota 90,0 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,49 (q, *J* = 3,6 Hz, 3H).

Krok 3: 3-methyl-2-(trifluormethyl)fenol. K roztoku 1-methoxy-3-methyl-2-(trifluormethyl)benzenu (3,2 g, 16,8 mmol, 1 eq) v DCE (65 ml) byl přidán BBr₃ (21,1 g,

84,1 mmol, 8,11 ml, 5 eq) při -40 °C, tato směs byla míchána při -40 až -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena vodou (100 ml). Směs byla zředěna EtOAc (20 ml) a extrahována EtOAc (2 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 50 : 1) za vzniku 3-methyl-2-(trifluormethyl)fenolu (740 mg, 4,08 mmol, výtěžek 24,2 %, čistota 97,0 %) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,29–7,24 (m, 1H), 6,87–6,77 (m, 2H), 5,95 (q, *J*=6,4 Hz, 1H), 2,46 (q, *J*=2,8 Hz, 3H).

Krok 4: [3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl] trifluormethansulfonát. K roztoku 3-methyl-2-(trifluormethyl)fenolu (600 mg, 3,41 mmol, 1 eq), TEA (1,38 g, 13,6 mmol, 1,90 ml, 4 eq) v EtOAc (12 ml) byl při -40 °C přidán Tf₂O (1,44 g, 5,11 mmol, 843 ul, 1,5 eq), směs byla míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla ochlazena vodou (10 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována EtOAc (30 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (20 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc od 1 : 0 do 100 : 1) za vzniku [3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl] trifluormethansulfonátu (590 mg, 1,82 mmol, výtěžek 53,0 %, čistota 95,0 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,53–7,47 (m, 1H), 7,33 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,57 (q, *J*=2,8 Hz, 3H).

Krok A: benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1 -karboxylát. K roztoku benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 600 mg, 973 umol, 1 eq), [3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl] trifluormethansulfonátu (450 mg, 1,46 mmol, 1,5 eq), Cs₂CO₃ (951 mg, 2,92 mmol, 3 eq) a RuPhos (90,8 mg, 195 umol, 0,2 eq) v toluenu (12 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (89,1 mg, 97,3 umol, 0,1 eq) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna N₂. Směs byla míchána pod N₂ při 90 °C

po dobu 4 hodin. Do směsi byla přidána voda (15 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována EtOAc (30 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (20 ml), vysušena nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (od PE : EtOAc = 5 : 1 – 1 : 1 po EtOAc : MeOH = 1 : 0 – 20 : 1). Zbytek byl potom přečištěn na flash koloně s reverzní fází (ACN/voda (0,1 % FA) = 50,0 %) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 354 umol, výtěžek 36 %, čistota 98,0 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 664.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,41–7,35 (m, 6H), 7,18 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,10–7,04 (m, 1H), 5,20 (s, 2 H), 4,69 (br s, 1H), 4,38 (dd, J=5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,16 (t, J=3,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,89 (br d, J=12,0 Hz, 1H), 3,30 (br s, 2H), 3,21–2,95 (m, 5H), 2,92–2,62 (m, 6H), 2,52 (q, J =3,6 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,05–2,00 (m, 1H), 1,90–1,79 (m, 3H).

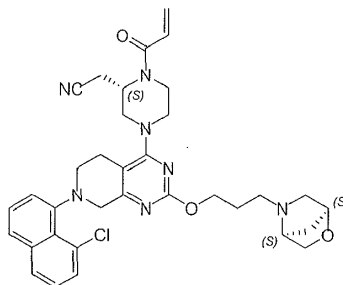
Krok B: Do MeOH (5 ml) byl probubláván NH₃ po dobu 5 minut. K roztoku byl přidán benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (240 mg, 362 umol, 1 eq), Pd/C (50 mg, čistota 10,0 %) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a pročištěna H₂. Směs byla míchána pod H₂ (15 psi) při 30 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (180 mg, 336 umol, výtěžek 93,0 %, čistota 99,0 %) jako hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 530.

Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (170 mg, 321 umol, 1 eq) a TEA (97,4 mg, 963 umol, 134 ul, 3 eq) v DCM (3,5 ml) byl při - 40 °C přidán prop-2-enoylchlorid (43,6 mg, 482 umol, 39,3 ul, 1,5 eq), směs se míchala při -40–30 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční

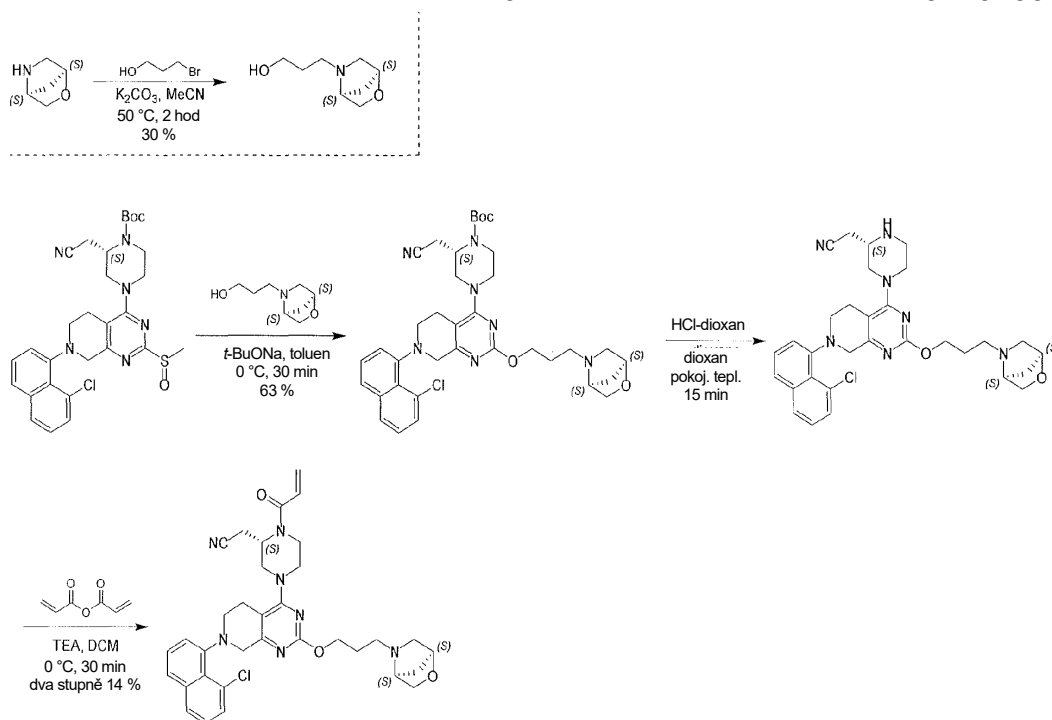
směs byla ochlazena vodou (2 ml) a oddělena. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (4 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 55–85 %, 12 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 364, 110 mg, 188 umol, výtěžek 58,0 %, čistota 100 %) jako bílé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 584.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,43–7,35 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,40 (dd, *J*=1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,83 (brd, *J*=10,4 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,37 (dd, *J*=4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,18–4,08 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,96 (br d, *J*=12,4 Hz, 1H), 3,60 (br s, 1H), 3,30 (br s, 1H), 3,22–3,01 (m, 4H), 2,98–2,62 (m, 5H), 2,52 (q, *J*=3,2 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,90–1,68 (m, 3H).

Příklad 365



2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložit: 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-ol.

K roztoku (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptanu (500 mg, 3,69 mmol, 1,0 eq, HCl), 3-bromopropan-1-olu (513 mg, 3,69 mmol, 333 ul, 1,0 eq) v CH₃CN (6,0 ml) byl přidán K₂CO₃ (1,53 g, 11,1 mmol, 3,0 eq). Směs se míchala při 50 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl odpařen. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát : MeOH = 50 : 1 až 20 : 1) za vzniku 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-olu (195 mg, 1,12 mmol, výtěžek 30 %, čistota 90 %) jako bezbarvého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 4,42 (s, 1H), 3,99 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 3,82 (t, J= 5,6 Hz, 2H), 3,65–3,61 (m, 1H), 3,53–3,45 (m, 2H), 2,99–2,92 (m, 2H), 2,84–2,77 (m, 1H), 2,67–2,61 (m, 1H), 1,86–1,80 (m, 1H), 1,79–1,58 (m, 3H).

Krok A: terc-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-olu (325 mg, 2,06 mmol, 3,0 eq), *t*-BuONa (198 mg, 2,06 mmol, 3,0 eq) v toluenu (2,0 ml) byl přidán roztok *terc*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 71, krok A, 400 mg, 688 umol, 1,0 eq) v toluenu (2,0 ml) po částech, směs byla míchána při 0 °C po dobu 30 min v

atmosféře N₂. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo doplněno vodou (10,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 10 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát=3 : 1 až etylacetát : MeOH =20 : 1) za vzniku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (320 mg, 432 umol, výtěžek 62 %, čistota 91 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 674.

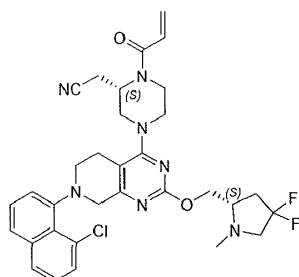
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (340 mg, 504 umol, 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byla přidána směs HCl-dioxanu (4,0M, 3,0 ml, 23,8 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 15 minut v atmosféře N₂. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10 ml), extrahován ethylacetátem (3 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Surový produkt 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (270 mg, surový stav) byl získán jako žlutá tuhá látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 574.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (270 mg, 470 umol, 1,0 eq) v DCM (4,0 ml) byly při 0 °C přidány TEA (143 mg, 1,41 mmol, 196 ul, 3,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (178 mg, 1,41 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut v atmosféře N₂. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (základ Al₂O₃, petrolether : ethylacetát = 3 : 1 až 1 : 1), poté byl surový produkt zkoncentrován a přečištěn metodou prep-HPLC

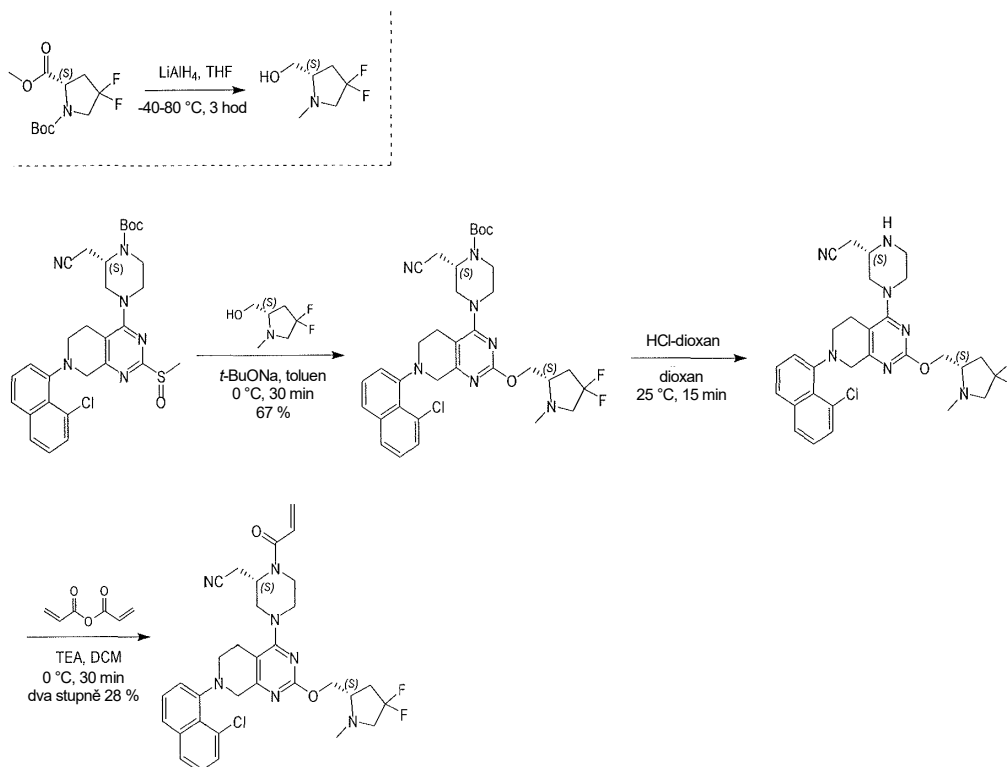
(kolona: Phenomenex gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 45–75 %, 12 min) a lyofilizace. Základní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 365, 43,1 mg, 67,7 umol, výtěžek 14 %, čistota 98 %) byla získána jako bělavá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 628.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,47–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26–7,16 (m, 1H), 6,67–6,54 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,82 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,16–5,03 (m, 1H), 4,48–4,40 (m, 1H), 4,38–4,34 (m, 3H), 4,22–4,08 (m, 1H), 4,07–3,99 (m, 2H), 3,97–3,74 (m, 2H), 3,64–3,55 (m, 2H), 3,54–3,35 (m, 2H), 3,31–3,20 (m, 1H), 3,19–3,14 (m, 1H), 3,13–2,99 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 2,89–2,81 (m, 1H), 2,80–2,76 (m, 1H), 2,75–2,68 (m, 1H), 2,64–2,57 (m, 1H), 2,52 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 1,98–1,89 (m, 2H), 1,85 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,74–1,70 (m, 2H).

Příklad 366



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[2S)-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Vložit: K roztoku 0,1-*tert*-butyl O2-methyl (2*S*)-4,4-difluorpyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (300 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq) v THF (8,0 ml) byl přidán LiAlH₄ (129 mg, 3,39 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při -40 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla směs míchána při 80 °C po dobu 2 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs ochlazená nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (6,0 ml) a vysušena pomocí Na₂SO₄. Poté byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. [(2*S*)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol (165 mg, surový stav) byl získán jako bezbarvý olej a použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok A: *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*S*)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (156 mg, 1,03 mmol, 3,0 eq) v toluenu (2,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (99,2 mg, 1,03 mmol, 3,0 eq) při 0 °C a roztok *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 344 umol, 1,0 eq) v toluenu (1,0 ml) po kapkách při 0 °C pod N₂. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo doplněno vodou (10,0 ml) a byla provedena extrakce ethylacetátem (3 × 10 ml). Kombinované extrakty byly promyty solným

roztokem (20,0 ml), vysušeny Na_2SO_4 , přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether : ethylacetát = 5 : 1 až 1 : 1) za vzniku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (160 mg, 230 umol, výtěžek 67 %, čistota 96 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 668.

Krok

B: 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (137 mg, 205 umol, 1,0 eq) v dioxanu (1,0 ml) byla přidána směs HCl-dioxanu (4 M, 1,0 ml, 19,5 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 15 minut v atmosféře N_2 . Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (10 ml), extrahován ethylacetátem (3 × 10 ml), vysušen nad Na_2SO_4 , přefiltrován a zkoncentrován. Surový produkt 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (110 mg, surový stav) byl získán jako žlutá tuhá látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 568.

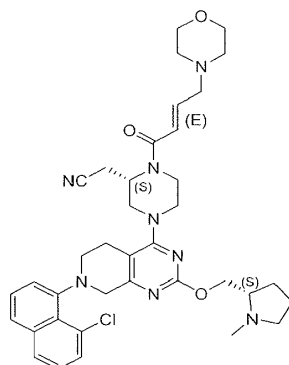
Krok

C: 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (110 mg, 194 umol, 1,0 eq) v DCM (3,0 ml) byl při 0 °C přidán TEA (196 mg, 1,94 mmol, 270 ul, 10,0 eq) a prop-2-enoylprop-2-enoát (73,3 mg, 581 umol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs ochlazena methanolem (6,0 ml) a směs byla odstraněna ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: Phenomenex gemini 150 × 25 mm × 10 um; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 55–85 %, 12 min) a při lyofilizaci. Základní sloučenina 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-

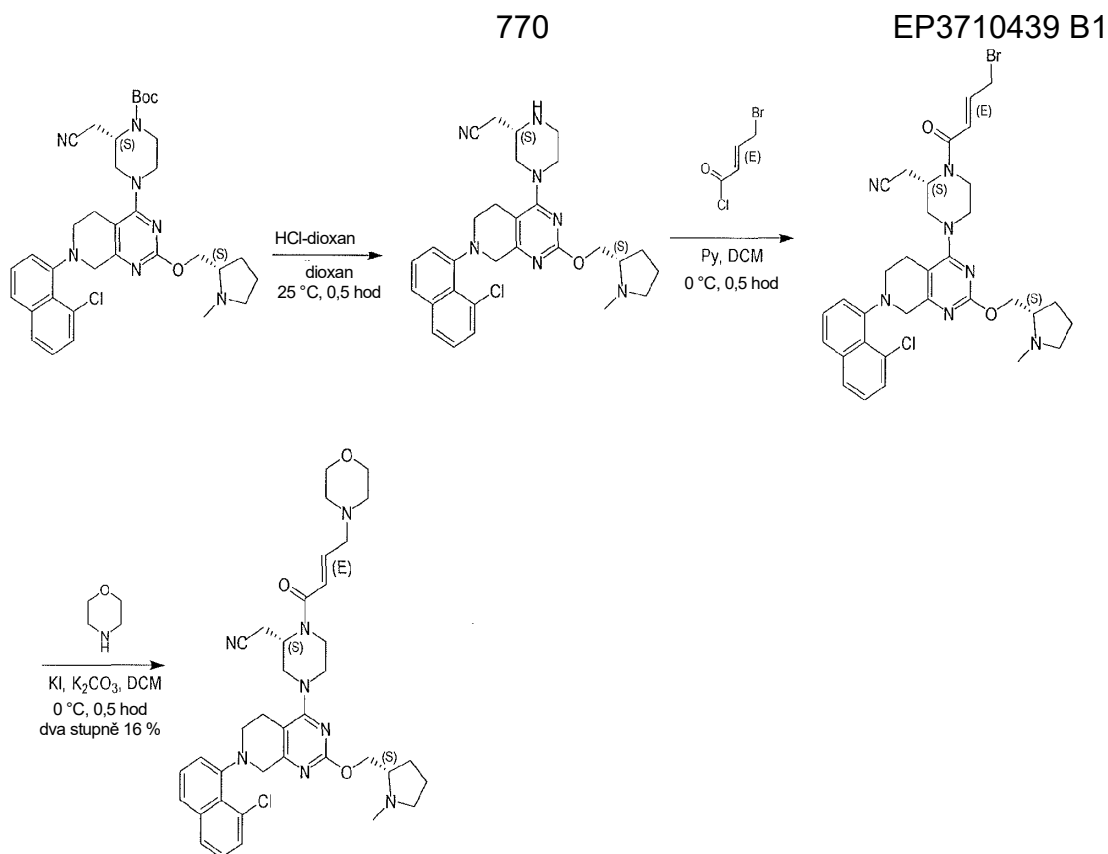
yl]acetonitril (PŘÍKLAD 366, 34,1 mg, 54,5 umol, výtěžek 28 %, čistota 99 %) byla získána jako bělavá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 622.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,42 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,26–7,19 (m, 1H), 6,63–6,57 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,02–4,98 (m, 1H), 4,49–4,37 (m, 2H), 4,31–4,22 (m, 1H), 4,19–3,97 (m, 2H), 3,96–3,89 (m, 1H), 3,88–3,77 (m, 1H), 3,76–3,65 (m, 1H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,52–3,37 (m, 2H), 3,36–3,10 (m, 3H), 3,07–2,95 (m, 2H), 2,94–2,80 (m, 1H), 2,79–2,48 (m, 4H), 2,47–2,45 (m, 3H), 2,36–2,24 (m, 1H).

Příklad 367



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-morfolinbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril

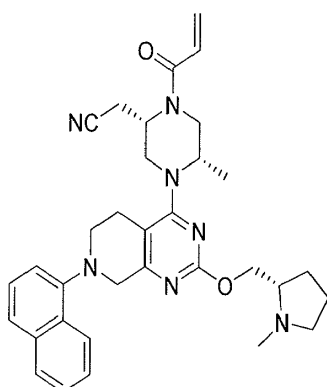


(150 mg, 282 μmol , 1,0 eq) v DCM (3,0 ml) byl přidán pyridin (446 mg, 5,64 mmol, 455 μl , 20,0 eq) a (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (155 mg, 846 μmol , 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována. Surový produkt 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (190 mg, surový stav) byl získán jako žlutá tuhá látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 680.

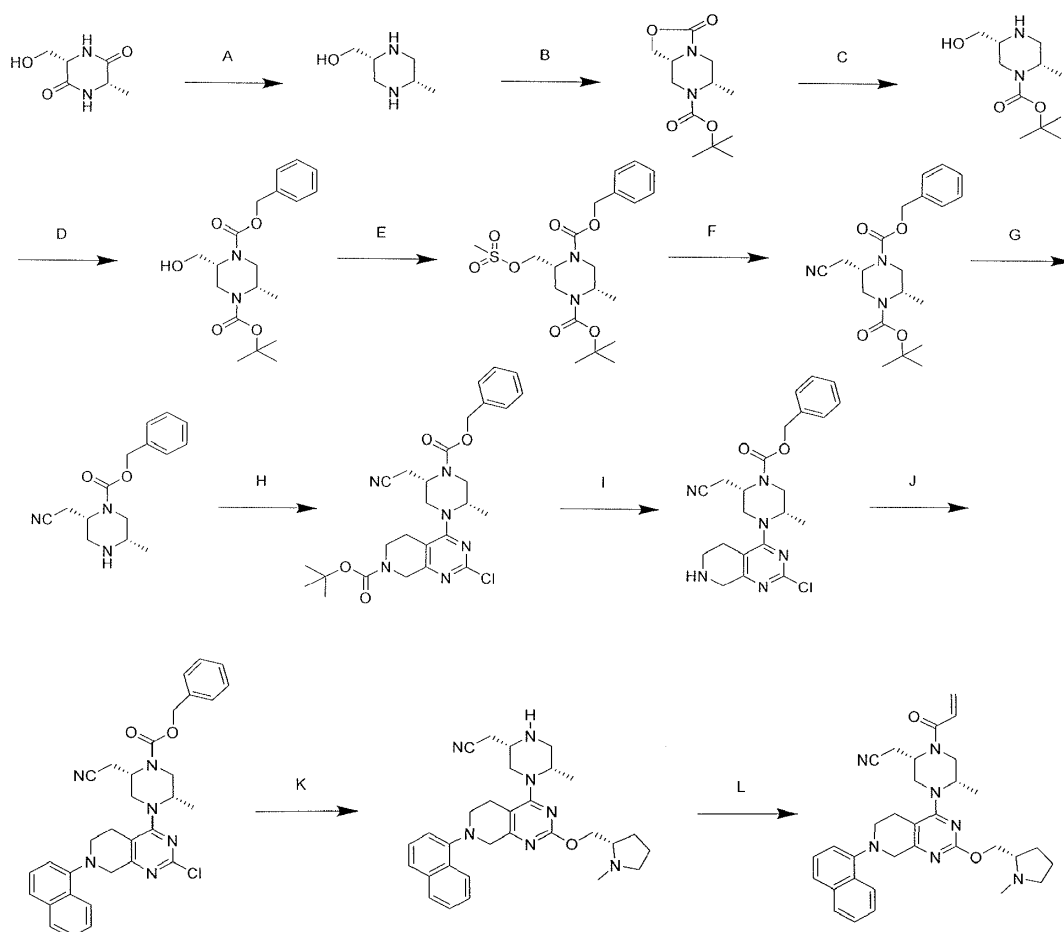
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-morfolinbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (190 mg, 280 μmol , 1,0 eq), KI (9,29 mg, 56,0 μmol , 0,20 eq) a K_2CO_3 (387 mg, 2,80 mmol, 10,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán morfolin (146 mg, 1,68 mmol, 148 μl , 6,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs ochlazena methanolem (10,0 ml) a směs byla odstraněna ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: Phenomenex gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 60–90 %, 12 min) a poté lyofilizován. Základní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-morfolinbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 367, 31,6 mg, 45,2 μmol , výtěžek 16 %, čistota 98 %) byl získán jako žlutá tuhá látka. LCMS [ESI, M+1]: 685.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,78–7,73 (m, 1H), 7,62 (t, $7 = 7,6$ Hz, 1H), 7,55–7,51 (m, 1H), 7,48–7,41 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 7,02–6,91 (m, 1H), 6,55–6,42 (m, 1H), 5,15–5,01 (m, 1H), 4,47–4,34 (m, 2H), 4,20–4,13 (m, 1H), 4,12–4,04 (m, 1H), 3,95–3,79 (m, 2H), 3,78–3,65 (m, 5H), 3,62–3,63 (m, 1H), 3,52–3,36 (m, 1H), 3,30–3,14 (m, 4H), 3,13–2,97 (m, 3H), 2,88–2,77 (m, 1H), 2,73–2,53 (m, 3H), 2,52–2,46 (m, 7H), 2,34–2,22 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,88–1,70 (m, 3H).

Příklad 368



2-((2S,5S)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: ((2R,5S)-5-methylpiperazin-2-yl)methanol: Cyklo(L-Ala-L-Ser) (400 mg, 2,53 mmol) byl zředěn komplexem boran-tetrahydrofuran (18 716 μ l, 18,7 mmol), umístěn pod dusíkem a zahříván na 70 °C. Po 12 hodinách míchání se reakční směs ponechala vychladnout. Reakce byla ochlazena na 0 °C v ledové lázni,

následovalo pomalé přidávání MeOH (5116 μ l, 126 mmol) po kapkách a poté přidání HCl (1 096 μ l, 6,58 mmol). Po hodině míchání byla reakční směs zkoncentrována za vzniku ((2R,5S)-5-methylpiperazin-2-yl)methanolu (328 mg, 2,52 mmol, výtěžek 99,6 %).

Krok B: terc-butyl (6S,8aR)-6-methyl-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7(1H)-karboxylát: ((2R,5S)-5-methylpiperazin-2-yl)methanol (500 mg, 3,84 mmol) byl zředěn methanolem (5 ml), umístěn pod dusík a ochlazen na 0 °C. Byl přidán TEA (2 141 μ l, 15,4 mmol) a následně BOC-anhydrid (2 675 μ l, 11,5 mmol) (v methanolu 5 ml, po dobu delší než 15 minut). Reakce byla udržována při teplotě < 10 °C po dobu 1 hodiny a poté byla ledová lázeň odstraněna. Po další jedné hodině byla reakce zahřáta na 50 °C. Po míchání při 50 °C po dobu 12 hodin byl produkt reakce zkoncentrován za vzniku terc-butyl (6S,8aR)-6-methyl-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7(1H)-karboxylátu (980 mg, 3,82 mmol, výtěžek 99,6 %).

Krok C: terc-butyl (2S,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylát: Terc-butyl (6S,8aR)-6-methyl-3-oxotetrahydro-3H-oxazolo[3,4-a]pyrazin-7(1H)-karboxylát (980 mg, 3,82 mmol) byl zředěn ethanolem (10 047 μ l, 172 mmol) a následně byl přidán NaOH (9 559 μ l, 19,1 mmol). Reakce byla umístěna pod dusík, zahřáta na 95 °C a míchána po dobu 4 hodin. TLC (methanol/DCM/NH₄OH, 10/89/1) obarvený KMNO₄ ukázal vymizení mírně vyšší skvrny rf. Produkt reakce se ponechal vychladnout a poté byl umístěn do ledové lázně. Hodnota pH byla upravena na ~ 9 pomocí 2N HCl a poté byla dvakrát provedena extrakce DCM. DCM byl vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován za vzniku terc-butyl (2S,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylátu (850 mg, 3,69 mmol, výtěžek 96,5 %).

Krok D: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát: Terc-butyl (2S,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylát (350 mg, 1,52 mmol) byl zředěn THF (4 ml), umístěn pod dusík a ochlazen na 0 °C. Byl přidán NaOH (1 672 μ l, 1,67 mmol) a následně benzylchloroformiát (228 μ l, 1,52 mmol). Po dvouhodinovém míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a vodou. Voda byla extrahována ještě dvakrát a ethylacetát byl spojen, vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu vyluhováním pomocí 10–80% směsi ethylacetátu/hexanů za vzniku 1-benzyl

4-(terc-butyl) (2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (300 mg, 0,823 mmol, výtěžek 54,2 %). ESI+APCI MS m/z 265,1 [M+H]⁺ (minus boc).

Krok E: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5S)-5-methyl-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5S)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát (300 mg, 0,823 mmol) byl zředěn DCM (4 ml), umístěn pod dusík a ochlazen na 0 °C. Byl přidán DIEA (216 µl, 1,23 mmol) a následně methansulfonylchlorid (70,1 µl, 0,905 mmol). Po 2 hodinách míchání při 0 °C byla reakce zředěna DCM a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním 10–50 % ethylacetátu/hexanů za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,SS)-5-methyl-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (290 mg, 0,655 mmol, výtěžek 79,6 %).

Krok F: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,5S)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5S)-5-methyl-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylát (290 mg, 0,655 mmol) byl zředěn DMA (4 ml) a následně byl přidán NaCN (64,2 mg, 1,31 mmol). Reakce byla zahřáta na 55 °C a míchána po dobu 12 hodin. Produkt reakce byl ponechán vychladnout, zředěn MTBE a promyt nasyceným hydrogenuhličitanem sodným, vodou a solným roztokem. MTBE byl vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním pomocí 10–50 % směsi ethylacetátu/hexanů za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,5S)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (200 mg, 0,536 mmol, výtěžek 81,7 %). ESI+APCI MS m/z 274,2 [M+H]⁺ (minus boc).

Krok g: benzyl (2S,SS)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,SS)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát (200 mg, 0,536 mmol) byl zředěn DCM (2 ml) a následně byla přidána HCl (669 µl, 2,68 mmol). Po 3 hodinách míchání byla reakce zkoncentrována za vzniku benzyl(2S,5S)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu (146 mg, 0,534 mmol, výtěžek 99,7 %). ESI+APCI MS m/z 274,1 [M+H]⁺.

Krok H: terc-butyl 4-((2S,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl-2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylát (211 mg, 0,695 mmol) byl zředěn DMA (4 ml) a následně byl přidán benzyl (2S,5S)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát (190 mg, 0,695 mmol) a DIEA (364 µl, 2,09 mmol). Reakce probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 12 hodin. Bylo zjištěno velmi málo produktu, a proto byla reakce zahřívána na 75 °C dalších 12 hodin. Produkt reakce byl ponechán vychladnout, byl zředěn ethylacetátem a vodou. Etylacetát byl promyt vodou, solným roztokem, vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním 10–50% směsí ethylacetátu/hexanů za vzniku terc-butyl 4-((2S,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (53 mg, 0,0980 mmol, výtěžek 14,1 %). ESI+APCI MS m/z 541,2 [M+H]⁺.

Krok I: benzyl (2S,5S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát: Terc-butyl 4-((2S,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (53 mg, 0,098 mmol) byl zředěn DCM a následně byla přidána HCl (122 µl, 0,49 mmol). Po 4 hodinách míchání byl produkt reakce zkoncentrován za vzniku benzyl (2S,5S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu (43 mg, 0,098 mmol, výtěžek 100 %). ESI+APCI MS m/z 441,1 [M+H]⁺.

Krok J: benzyl(2S,5S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát: Benzyl (2S,5S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát (43 mg, 0,0975 mmol), 1-jodnaftalen (124 mg, 0,488 mmol), Cs₂CO₃ (95,3 mg, 0,293 mmol) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (12,5 mg, 0,0146 mmol) byly zředěny DMA (600 µl), pročištěny argonem, uzavřeny a zahřáty na 92 °C. Po 12 hodinách míchání se produkt reakce ponechal vychladnout a zředil se ethylacetátem a vodou. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl promyt solným roztokem, vysušen nad mgSO₄, přefiltrován

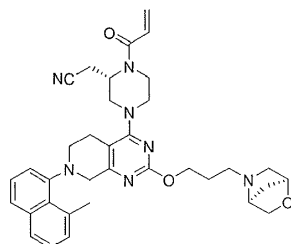
a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním pomocí 10–50 % ethylacetátu/hexanů za vzniku benzyl(2S,SS)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu (26,5 mg, 0,0467 mmol, výtěžek 47,9 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Krok K: 2-((2S,5S)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: benzyl (2S,SS)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát (26,5 mg, 0,0467 mmol), (s)-(dicyklohexyl(2',6'-diisopropoxy-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)-15-fosfanyl)(2'-(methylamino)-[1,1'-bifenylyl]-2-yl)palladium(III) methansulfonát (7,96 mg, 0,00935 mmol) a Cs₂CO₃ (76,1 mg, 0,234 mmol) byly zředěny DMA (300 ul) a následně byl přidán N-methyl-1-prolinol (21,5 mg, 0,187 mmol). Reakční směs byla pročištěna argonem, uzavřena a zahřáta na 90 °C. Po 12 hodinách míchání se produkt reakce ponechal vychladnout a zředil se ethylacetátem a vodou. Etylacetát byl vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním pomocí 10 % směsi methanolu/DCM (1% NH₄OH) za vzniku benzyl(2S,5S)-2-(kyanomethyl)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (8 mg, 0,0124 mmol, výtěžek 26,5 %) a 2-((2S,SS)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (10 mg, 0,0195 mmol, výtěžek 41,8 %). ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

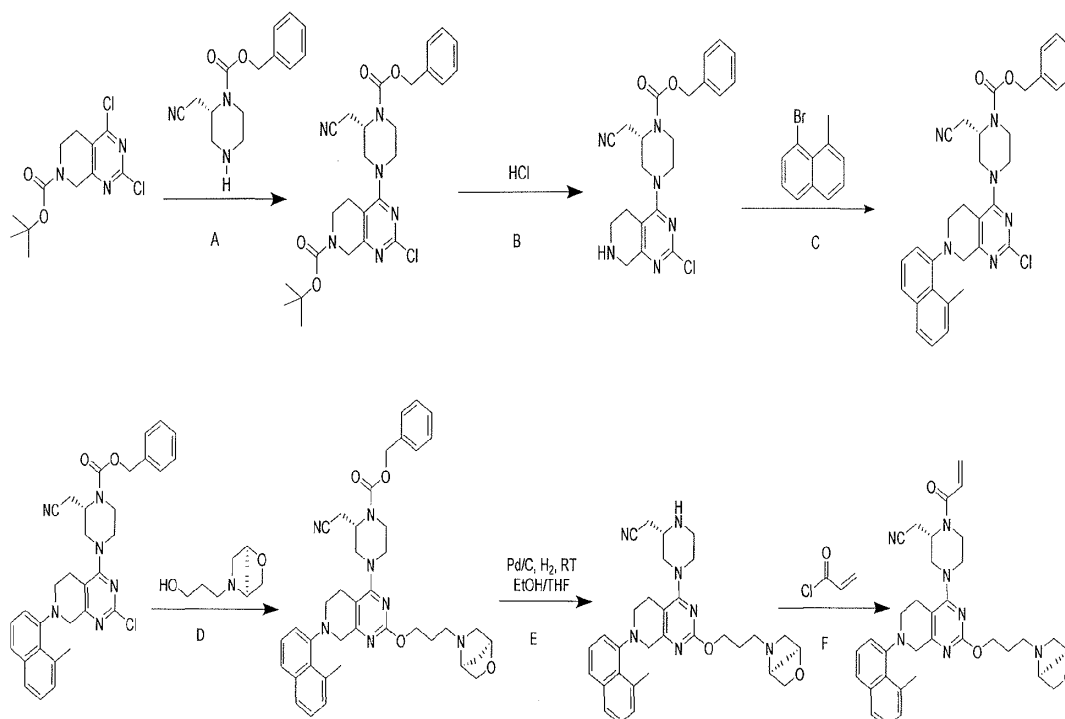
Krok L: 2-((2S,5S)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((2S,SS)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (10 mg, 0,020 mmol) byl zředěn DCM (200 ml) a následně byl přidán DIEA (6,8 μl, 0,039 mmol). Reakce byla umístěna pod dusík a ochlazena na 0 °C. Byl přidán akryloylchlorid (1,8 μl, 0,021 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 2 hodin. Reakční směs byla přelita do 10 % roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována DCM. DCM byl vysušen nad mgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl

přečištěn na silikagelu s vyluhováním 10 % směsí methanolu/DCM (1% NH₄OH) za vzniku základní sloučeniny 2-((2S,SS)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 368, 6 mg, 0,011 mmol, výtěžek 54 %). ESI+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 369



2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-akryloylpiperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidine-7(6H)-karboxylát: Benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid (10 g, 34 mmol) byl rozpuštěn v DMA (68 ml, 34 mmol). K roztoku byl dále přidán terc-butyl-2,4-dichlor-5,8-

dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (9,3 g, 30 mmol) a následně Hunigova zásada (24 ml, 135 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla následně přelita do zásadité vody a extrahována MTBE. Organické látky byly promyty další vodou, solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl podroben chromatografii za použití 10 až 70% směsi EtOAc : hexanu jako vymývacího rozpouštědla za vzniku terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (12 g, 23 mmol, výtěžek 67 %). ESI+APCI MS m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1 g, 2 mmol) byl rozpuštěn v DCM (19 ml, 2 mmol) a upraven kyselinou chlorovodíkovou (4,0M roztok v 1,4-dioxanu) (2 ml, 9 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu a znovu suspendován v DCM. Suspenze byla promyta 1M NaOH. Vodná vrstva byla extrahována DCM (2x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zkoncentrovány ve vakuu a předány dále jako surový benzyl (S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (0,8 g, 2 mmol, výtěžek 99 %). ESI+APCI MS m/z 427,1 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (343 mg, 0,375 mmol) a 2-(dicyklohexylfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propyl-1,1'-bifenyl (357 mg, 0,750 mmol) byly rozpuštěny v 1,4-dioxanu (18 740 μ l, 1,87 mmol) a pročišťovány argonem po dobu 5 minut. Reakce probíhala za míchání při 100 °C pod argonem po dobu dalších 15 minut. K reakci byl přidán benzyl (S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (800 mg, 1,87 mmol), 1-brom-8-methylnaftalen (1 243 mg, 5,62 mmol) a uhličitán cesný (1 832 mg, 5,62 mmol) pod argonem. Reakce byla uzavřena pod argonem a probíhala za míchání přes noc při 100 °C. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a přečištěn chromatografií v

normální fázi na CombiFlash s vyluhováním 0%–15% směsi DCM : MeOH(+ modifikátor 2% NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (378 mg, 0,667 mmol, výtěžek 35,6 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

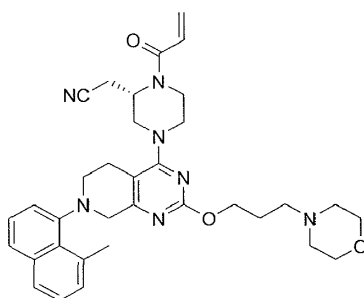
Krok D: benzyl (S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: V baňce s kulatým dnem byl roztok benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,3 g, 0,529 mmol) v dioxanu (5,29 ml, 0,529 mmol) pokropen argonem. 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol (0,250 g, 1,59 mmol), Cs₂CO₃ (0,517 g, 1,59 mmol), Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) (0,0969 g, 0,106 mmol) a 9,9-dimethyl-4,5-bis(difenylofosfino)xanthen (0,122 g, 0,212 mmol) byly postupně přidány pod argonem a rozprašovány dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při 100 °C po dobu 2 hodin. Produkt reakce byl přefiltrován přes papír gF/F a zkoncentrován ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn silikagelem s vyluhováním 0–12 % MeOH v DCM s 2 % NH₄OH za vzniku benzyl (S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,155 g, 0,225 mmol, výtěžek 42,6 %). ESI+APCI MS m/z 688,3 [M+H]⁺.

Krok E: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Roztok benzyl (S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (155 mg, 0,225 mmol) v EtOH (2 253 µl, 0,225 mmol) a THF (2 253 µl, 0,225 mmol) a EtOH (2 253 µl, 0,225 mmol) byl pročišťován N₂ po dobu 5 minut. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (60,0 mg, 0,0563 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a pročišťován N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok byl poté míchán v atmosféře H₂. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (98 mg, 0,177 mmol, výtěžek 78,5 %). Tento produkt byl převzat dále jako surový. ESI+APCI MS m/z 554,3 [M+H]⁺.

Krok F: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-akryloylpiperazin-2-yl) acetonitril: K suspenzi 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (98 mg, 0,177 mmol) v dichlormethanu (1 770 µl, 0,177 mmol) při teplotě prostředí byl přidán acyloylchlorid (14,4 µl, 0,177 mmol) a následně Hunigova zásada (61,8 µl, 0,354 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl znovu suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěna na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním pomocí 5-->95% směsi ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-akryloylpiperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 369, 63,5 mg, 0,104 mmol, výtěžek 59,0 %). ESI+APCI MS m/z 608,3 [M+H]⁺.

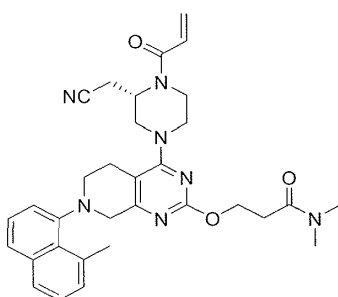
Příklad 370



(S)-2-(1-akryloyl-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

(S)-2-(1-akryloyl-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(3-morfolinpropoxy)-

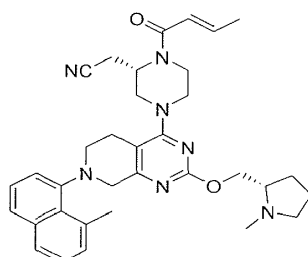
5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Základní sloučenina byla připravena podle PŘÍKLADU 369 s náhradou N-hydroxypropanylmorfolinu za 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol a také náhradou methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) za tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) a 9,9-dimethyl-4,5-bis(difeylfosfino)xanthen v kroku D. ESI+APCI MS m/z 596,3 [M+H]⁺.

Příklad 371

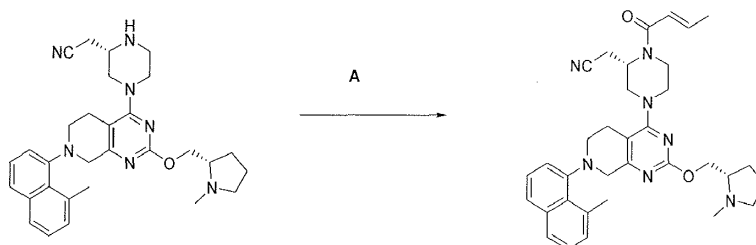
(S)-3-((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamid

(S)-3-((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-

dimethylpropanamid: Základní sloučenina byla připravena podle PŘÍKLADU 369 záměnou 3-hydroxy-N,N-dimethylpropanamidu za 3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propan-1-ol a také záměnou methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) za tris(dibenzylidenaceton)dipalladium (0) a 9,9-dimethyl-4,5-bis(difeylfosfino)xanthen v kroku D. ESI+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

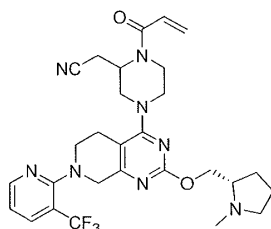
Příklad 372

2-((S)-1-((E)-but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

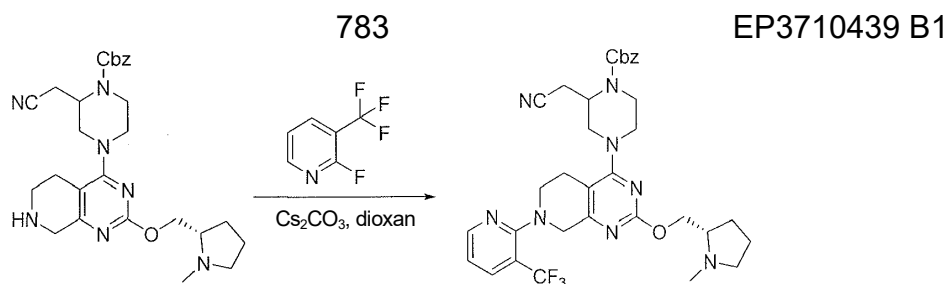


Krok A: 2-((S)-1-((E)-but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,05863 mmol) a kyselina 3-(E)-but-2-enoová (6,562 mg, 0,07622 mmol) byly zředěny DMF (400 μ l) a následně byl přidán DIEA (20,48 μ l, 0,1173 mmol) a cykloanhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (52,35 μ l, 0,08795 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu s vyluhováním 10% směsí methanolu/DCM (1% NH_4OH) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-((E)-but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 372, 10 mg, 0,01725 mmol, výtěžek 29,42 %). ESI+APCI MS m/z 580,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 373



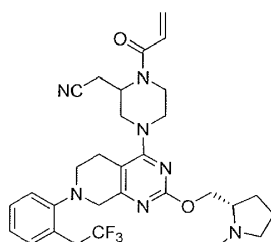
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: V mikrovlnné trubici byl benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (100 mg, 0,198 mmol) rozpuštěn v dioxanu (98,9 μ l, 0,198 mmol) a upraven uhličitánem cesným (129 mg, 0,396 mmol) a 2-fluor-3-(trifluormethyl)pyridinem (163 mg, 0,989 mmol). Trubice byla poté uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 12 hodin. Produkt reakce byl ochlazen a přefiltrován přes papír gF/F a filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn křemíkovou chromatografií (0–12% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (70 mg, 0,11 mmol, 54 %).

Krok B: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Základní sloučenina byla připravena podle PŘÍKLADU 375, kroků F–G s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát v PŘÍKLADU 375, kroku F. ESI+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

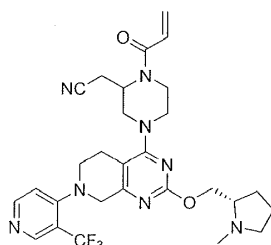
Příklad 374



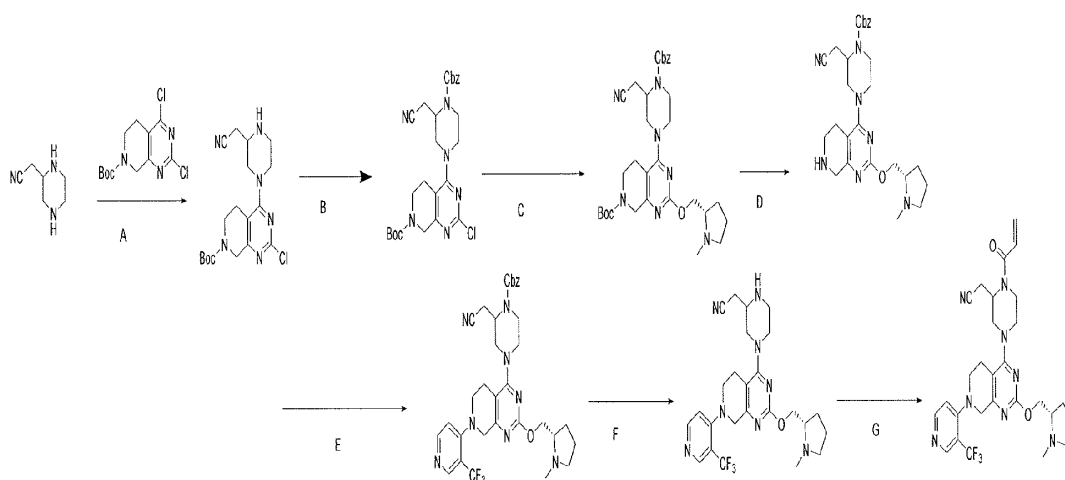
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(2,2,2-trifluorethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(2,2,2-trifluorethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Byl připraven podle **příkladu 375**, kroků E–G s náhradou 1-brom-2-(2,2,2-trifluorethyl)benzenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E. ESI+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

Příklad 375



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (8,0 g, 26,3 mmol), Hunigova zásada (22,9 ml, 132 mmol) a 2-(piperazin-2-yl)acetonitril dihydrochlorid (5,21 g, 26,3 mmol) byly umístěny do DMA (75 ml) a míchány při pokojové teplotě po dobu 20 min. Byla

přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (3 x 100 ml). Extrakty byly spojeny a promyty vodou (3x 50 ml), poté byly vysušeny síranem sodným. Pevné látky byly přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován za vzniku surového terc-butyl-2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu. ESI+APCI MS m/z 337,1 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (10,50 g, 26,725 mmol) a TEA (5,5876 ml, 40,088 mmol) byly umístěny do THF (100 ml) a ochlazeny na 0 °C. Byl přidán benzylnchloridát (5,6518 ml, 40,088 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 30 minut. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3x 50 ml). Extrakty byly spojeny a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–60% EtOAc v hex) za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (12,939 g, 24,551 mmol, výtěžek 91,865 %). ESI+APCI MS m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: V nádobce s kuželovitým dnem se roztok terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido [3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (3,28 g, 6,22 mmol) v dioxanu (62,2 ml, 6,22 mmol) byl pokropen argonem a (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolem (2,15 g, 18,7 mmol), Cs₂CO₃ (6,08 g, 18,7 mmol), Methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,795 g, 0,934 mmol) byly postupně přidány pod argonem a stříkány dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při 100 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazená a byla přidána voda. Směs byla extrahována DCM (3x15 ml) a extrakty byly sloučeny a zahuštěny. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (2,65 g, 4,37 mmol, výtěžek 70,3 %). ESI+APCI MS m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok D: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (0,6 g, 1,0 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml, 1,0 mmol) a upraven kyselinou chlorovodíkovou (4,0 M roztok v 1,4-dioxanu (1 ml, 5 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl následně zkoncentrován ve vakuu a materiál byl rozdělen mezi EtOAc a zásaditou vodu a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,4 g, 0,8 mmol, výtěžek 80 %). ESI+APCI MS m/z 506,2 [M+H]⁺.

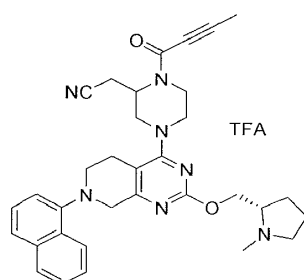
Krok E: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Do nádoby byl přidán uhličitán cesný (193 mg, 0,593 mmol), benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (60 mg, 0,119 mmol) a Rhuphos Pd g3 (9,92 mg, 0,0119 mmol) a 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid (93,4 mg, 0,356 mmol), nádobka byla uzavřena a přes septum byl přidán 1,4-dioxan (1 187 µl, 0,119 mmol). Směs byla 5 minut probublávána Ar a poté byla směs zahřívána na 70°C po dobu 7 h. Reakce byla ochlazená, přefiltrována přes kvalitativní papír a zkoncentrována. Žluté tuhé látky byly rozpuštěny v minimálním množství DCM a přečištěny křemíkovou chromatografií (0–12% MeOH v DCM) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (35 mg, 0,0541 mmol, 45,6 %). ESI+APCI MS m/z 551,3 [M+H]⁺.

Krok F: 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-

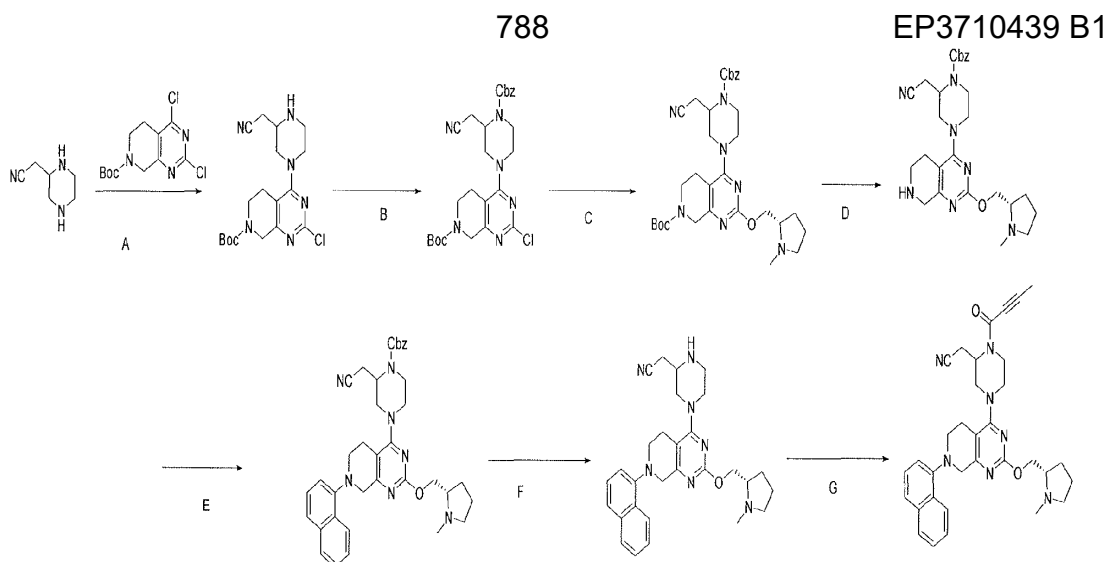
4-yl)piperazin-1-karboxylátu (35,2 mg, 0,0541 mmol) v EtOH (541 μ l, 0,0541 mmol) a THF (541 μ l, 0,0541 mmol) bylo přidáno palladium (28,8 mg, 0,0135 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónového tlaku. Směs byla poté míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl poté zkoncentrován za vzniku 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (26,4 mg, 0,0511 mmol, výtěžek 94,5 %).

Krok g : 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K suspenzi 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (26,4 mg, 0,0511 mmol) v CH₂Cl₂ (511 μ l, 0,0511 mmol) při -78°C byl přidán akryloylchlorid (1 022 μ l, 0,102 mmol) (čerstvě připravený 0,1M roztok v DCM) a následně triethylamin (14,2 μ l, 0,102 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě 0 °C po dobu 45 minut. Vytvoření produktu bylo prokázáno prostřednictvím LC-MS. Produkt reakce byl zkoncentrován a přečištěn pomocí prep HPLC za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 375, 3 mg, 0,00526 mmol, výtěžek 10,3 %). ESI+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 376



2-(1-(but-2-ynoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetát



Krok A: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (8,0 g, 26,3 mmol), Hunigova zásada (22,9 ml, 132 mmol) a 2-(piperazin-2-yl)acetonitril dihydrochlorid (5,21 g, 26,3 mmol) byly umístěny do DMA (75 ml) a míchány při pokojové teplotě po dobu 20 min. Byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (3 x 100 ml). Extrakty byly spojeny a promyty vodou (3x 50 ml), poté byly vysušeny síranem sodným. Pevné látky byly přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován za vzniku surového terc-butyl-2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu. ESI+APCI MS m/z 337,1 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: terc-butyl 2-chlor-4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (10,50 g, 26,73 mmol) a TEA (5,59 ml, 40,0 mmol) byly umístěny do THF (100 ml) a byly ochlazeny na 0 °C. Byl přidán benzylnitrosylchlorid (5,65 ml, 40,0 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 30 minut. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3x 50 ml). Extrakty byly spojeny a zkoncentrovány. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–60% EtOAc v hex) za vzniku terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (12,94 g, 24,6 mmol, výtěžek 92 %). ESI+APCI MS m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-

(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-

dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: V nádobce s kuželovitým dnem byl roztok terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (3,28 g, 6,22 mmol) v dioxanu (62,2 ml, 6,22 mmol) krogen argonem a pod argonem byly postupně přidány (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (2,15 g, 18,7 mmol), Cs₂CO₃ (6,08 g, 18,7 mmol), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,795 g, 0,934 mmol) stříkány dalších 5 min. Tato reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazená a byla přidána voda. Směs byla extrahována DCM (3×15 ml) a extrakty byly sloučeny a zkoncentrovány. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (2,65 g, 4,37 mmol, výtěžek 70 %). ESI+APCI MS m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok D: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-

yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-

butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (0,6 g, 1,0 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml, 1,0 mmol) a upraven kyselinou chlorovodíkovou (4,0 M roztok v 1,4-dioxanu (1 ml, 5 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a materiál byl rozdělen mezi EtOAc a zásaditou vodu a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,4 g, 0,8 mmol, výtěžek 80 %). ESI+APCI MS m/z 506,2 [M+H]⁺.

Krok E: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-

yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-

1-karboxylát: Do nádobky byl přidán uhličitán cesný (193 mg, 0,59 mmol), benzyl 2-

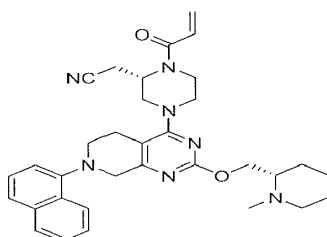
(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (60 mg, 0,12 mmol) a Rhuphos Pd g3 (9,92 mg, 0,012 mmol) a 1-bromnaftalen (49,8 µl, 0,36 mmol). Nádobka byla uzavřena a přes septum byl přidán 1,4-dioxan (1 187 µl, 0,12 mmol). Směs byla po dobu 5 minut probublávána Ar a poté byla zahřívána na 70 °C po dobu 7 hodin. Reakční směs byla ochlazena, přefiltrována přes kvalitativní papír a zkoncentrována. Žluté tuhé látky byly rozpuštěny v minimálním množství DCM a přečištěny křemíkovou chromatografií (0–12% MeOH v DCM) za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (28 mg, 0,044 mmol, výtěžek 37 %). ESI+APCI MS m/z 632,4 [M+H]⁺.

Krok F: 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (45 mg, 0,071 mmol) v EtOH (712 µl, 0,071 mmol) a THF (712 µl, 0,071 mmol) bylo přidáno palladium (38 mg, 0,018 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónového tlaku. Směs byla poté míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl poté zkoncentrován za vzniku 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (30 mg, 0,060 mmol, výtěžek 85 %). ESI+APCI MS m/z 498,3 [M+H]⁺.

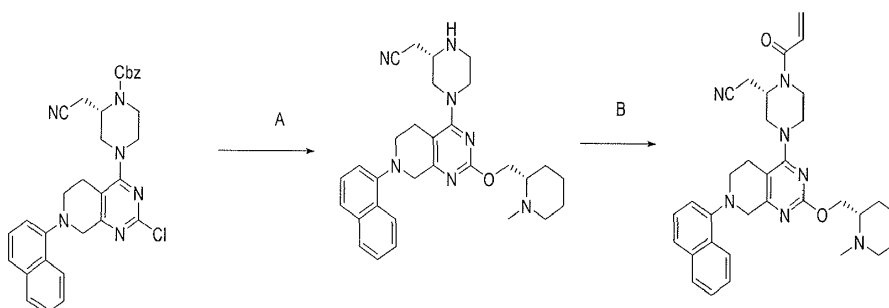
Krok g: 2-(1-(but-2-ynoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetát: Při teplotě 0 °C byl k 25 ml RBF obsahujícího N,N-dimethylformamid (603 µl, 0,060 mmol) přidán 2-(4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,060 mmol) a triethylamin (12,2 mg, 0,12 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina 2-butylová (6,08 mg, 0,072 mmol). K míchané směsi byl pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (26,9 µl, 0,090 mmol). Reakce probíhala za míchání po

dobu 2 hodin při 0 °C. Přidala se voda a reakční směs byla extrahována EtOAc (2x 25 ml). Organické vrstvy byly promyty nasyceným LiCl, NaCl a vodou (po 10 ml). Bylo provedeno vysušení a zkoncentrování na tuhou látku, která byla přečištěna pomocí prep HPLC (5–95% ACN : H₂O, TFA) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-(but-2-ynoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetátu (PŘÍKLAD 376, 11,2 mg, 0,02 mmol, výtěžek 33 %) ESI+APCI MS m/z 564,3 [M+H]⁺.

Příklad 377



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

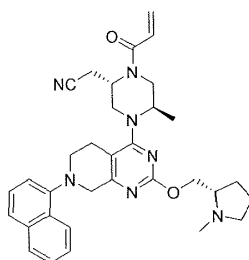


Krok A: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,30 g, 0,54 mmol) v dioxanech byl přidán (S)-(1-methylpiperidin-2-yl)methanol (0,49 g, 3,8 mmol) a Cs₂CO₃ (0,53 g, 1,6 mmol) a 15 minut se provádělo odplyňování argonem, následně se přidal Rhuphos Pd g3 (0,068 g, 0,081 mmol) a reakce se přes noc zahřívala na 100 °C. Reakce byla ochlazena a přefiltrována přes papír gFF a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl následně podroben chromatografii za použití 1→15% MeOH/DCM s 2% hydroxidem amonným jako vymývacím rozpouštědlem za vzniku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-

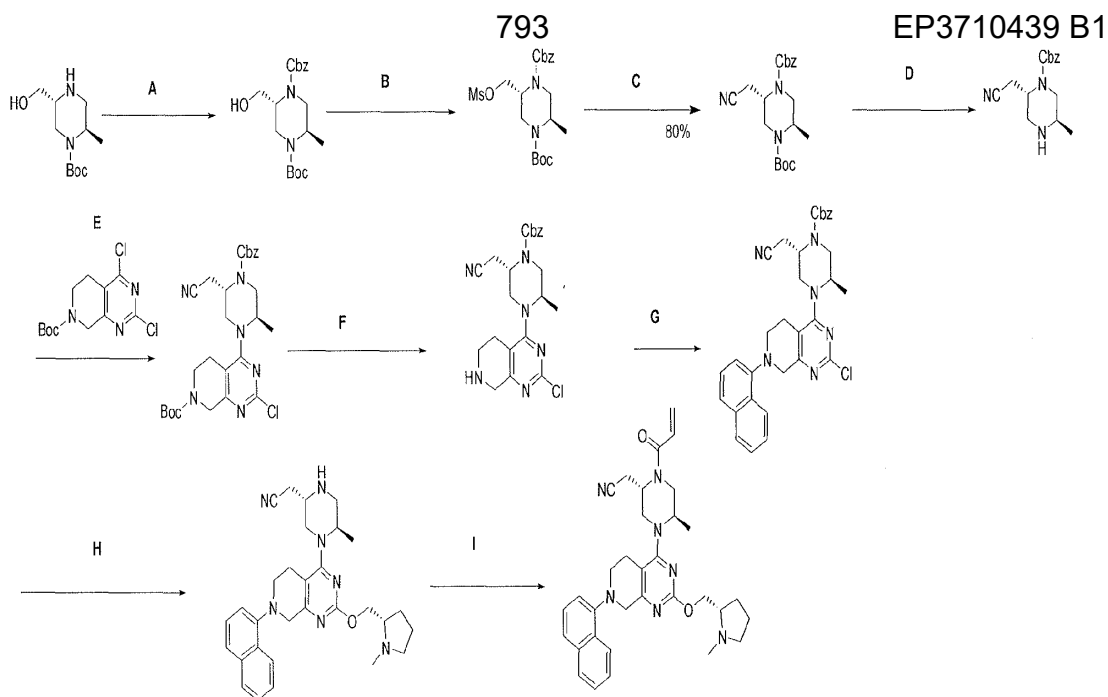
methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,23 g, 0,45 mmol, výtěžek 83 %). ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,23 g, 0,45 mmol) v DCM (20 ml) ochlazeném na 0 °C byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,16 ml, 0,90 mmol), následně byl přidán roztok akryloylchloridu (0,037 ml, 0,45 mmol) (v 10 ml DCM) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 10 minut. K reakci byl dále přidán 1 ml methanolu a produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu. Materiál byl následně 2× podroben chromatografii za použití 1→10 % MeOH/DCM s 2 % NH₄OH jako vymývacím roztokem za vzniku tuhé látky, která byla dále přečištěna pomocí reverzní metody prep HPLC za použití 5→95% směsi ACN/vody s 0,1% TFA jako modifikátorem za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 377, 0,030 g, 0,053 mmol, výtěžek 12 %). ESI+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 378



2-((2S,5R)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát: Terc-butyl (2R,5R)-5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperazin-1-karboxylát (1,0 g, 4,34 mmol) byl rozpuštěn ve vodě (50 ml), následně byl přidán EtOAc (6,68 ml, 4,34 mmol) a hydrogenuhličitán sodný (1,09 g, 13,0 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 3 minut. K reakci byl přidán benzylnuklofosforát (0,648 ml, 4,56 mmol) ve formě 1 tablety (vnitřní teplota od 19 -> 25 °C) a reakce probíhala za míchání přes noc při pokojové teplotě. Poté byly vrstvy odděleny a organické látky promyty solným roztokem, vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii za použití 10→70 % EtOAc/hex jako vymývacího rozpouštědla za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (1,2 g, 3,29 mmol, výtěžek 75,8 %). ESI+APCI MS m/z 265,2 $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

Krok B: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5R)-5-methyl-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: K roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (1,2 g, 3,3 mmol) v DCM ochlazeném na 0 °C byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,64 g, 4,9 mmol) a methansulfonylchlorid (0,30 ml, 3,6 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 2 hodin. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl následně podroben chromatografii za použití 10→70% směsi EtOAc/hex jako vymývacího

794 EP3710439 B1
rozpouštědla za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,SR)-5-methyl-2-
(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (1,3 g, 2,9 mmol, výtěžek
89 %). ESI+APCI MS m/z 343,1 [M+H-boc]⁺.

Krok C: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,SR)-2-(kyanomethyl)-S-methylpiperazin-1,4-dikarboxylát: K roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2R,5R)-5-methyl-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (1,3 g, 2,9 mmol) v DMA (20 ml) byla přidána kyanosodná sůl (0,29 g, 5,9 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 48 hodin při 55 °C. Reakce byla dále zředěna zásaditou vodou (220 ml) a vodná vrstva byla extrahována MTBE. Organické látky byly následně promyty vodou (2 x 50 ml), solným roztokem (50 ml), vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl dále podroben chromatografii za použití 10→50% směsi EtOAc/hex jako vymývacího rozpouštědla za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,5R)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (0,90 g, 2,4 mmol, výtěžek 82 %). ESI+APCI MS m/z 274,1 [M+H-boc]⁺.

Krok D: benzyl(2S,5R)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát hydrochlorid: K roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (2S,5R)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1,4-dikarboxylátu (0,90 g, 2,4 mmol) v DCM byl přidán chlorovodík (3,0 ml, 12 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 2 hodin při pokojové teplotě (po 1 hodině se přidalo dalších 5 eq HCl). Reakce byla následně zkoncentrována ve vakuu a surový materiál byl použit v další reakci. ESI+APCI MS m/z 274,2 [M+H]⁺.

Krok E: terc-butyl 4-((2R,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido-3,4-dlpyrimidin-7(6H)-karboxylát: K tuhému benzyl (2S,5R)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu hydrochloridu (0,75 g, 2,4 mmol) a terc-butyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (0,74 g, 2,4 mmol) byl přidán DMA (10 ml), následovaný Hunigovou zásadou (1,3 ml, 7,3 mmol) a reakce probíhala za míchání přes noc při pokojové teplotě. Produkt reakce byl následně přelit do vody a vodná vrstva byla extrahována MTBE. Vrstva MTBE byla promyta vodou, solným roztokem, vysušena nad mgSO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl přečištěn sloupcovou chromatografií za použití 10→70 % směsi etoac/hex jako vymývacího rozpouštědla za vzniku terc-butyl 4-((2R,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-

methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (0,72 g, 1,3 mmol, výtěžek 55 %). ESI+APCI MS m/z 541,3 [M+H]⁺.

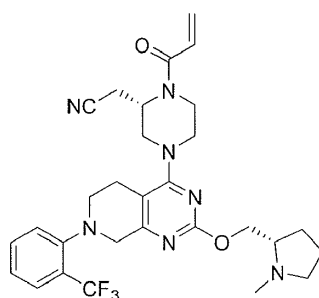
Krok F: benzyl (2S,5R)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-((2R,5S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-5-(kyanomethyl)-2-methylpiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (0,72 g, 1,3 mmol) v DCM (20 ml) byl přidán chlorovodík (1,7 ml, 6,7 mmol) (4 M v dioxanech) a reakce probíhala za míchání po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Produkt reakce byl následně zkoncentrován ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi EtOAc a zásaditou vodu. Organické látky byly odděleny, promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 441,2 [M+H]⁺.

Krok g: benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl(2S,5R)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu (0,48 g, 1,1 mmol) v dioxanech (40 ml) byl přidán 1-jodnaftalen (1,4 g, 5,4 mmol) a Cs₂CO₃ (1,1 g, 3,3 mmol) a reakce byla po dobu 15 minut odplyňována pomocí Ar, následně bylo přidáno methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamin-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,14 g, 0,16 mmol) a reakce byla zahřívána na 100 °C po dobu 5 hodin. Reakce byla následně ochlazena, přefiltrována přes papír gFF a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl dále podrobena chromatografii za použití 10→70% směsi etoac/hex jako vymývacího roztoku za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,8 g, 5,1 mmol, výtěžek 64 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Krok H: 2-((2S,5R)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k roztoku benzyl (2S,5R)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)-5-methylpiperazin-1-karboxylátu (0,48 g, 0,85 mmol) v dioxanech (40 ml) byl přidán (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (0,39 g, 3,4 mmol) a Cs₂CO₃ (1,4 g, 4,2 mmol) a reakce byla odplyňována pomocí Ar

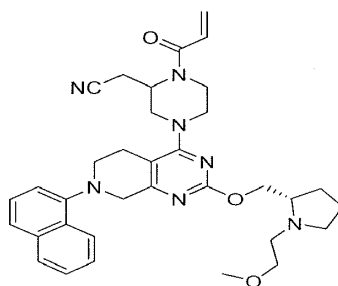
po dobu 15 minut, následovalo přidání methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (0,11 g, 0,13 mmol) a reakce byla přes noc zahřívána na 100 °C. Reakce byla následně ochlazena, přefiltrována přes papír gFF a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl dále podroben chromatografii za použití 1-→15% směsi (MeOH +2 % NH₄OH)/DCM za vzniku benzyl(2S,SR)-2-(kyanomethyl)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 0,31 mmol, výtěžek 37 %) a 2-((2S,5R)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,14 g, 0,27 mmol, výtěžek 32 %). ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

Krok I: 2-((2S,5R)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-((2S,5R)-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,14 g, 0,274 mmol) ochlazenému na 0 °C byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,0982 ml, 0,547 mmol), následovaný akryloylchloridem (0,0225 ml, 0,274 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C po dobu 10 minut. k reakci byl přidán 1 ml methanolu a produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu. Materiál byl následně dvakrát přečištěn pomocí reverzní metody gilson prep 2 HPLC s vyluhováním 5→95% směsi ACN/vody s 0,1 % TFA jako modifikátorem. Spojené frakce byly rozděleny mezi EtOAc a zásaditou vodu a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny 2-((2S,5R)-1-akryloyl-5-methyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 378, 0,0118 g, 0,0209 mmol, výtěžek 7,62 %). ESI+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 379

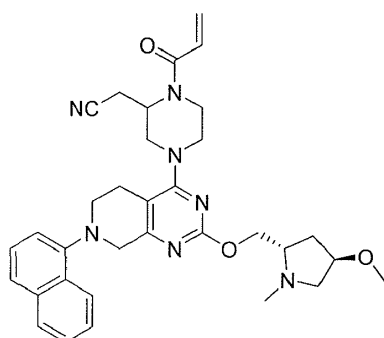
2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-2-(trifluormethyl)benzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 380

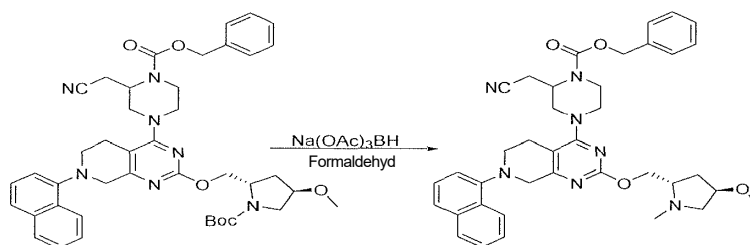
2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků C–G s náhradou (S)-(1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methanolu za (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v kroku C a 1-bromnaftalenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid. ESI+APCI MS m/z 596,3 [M+H]⁺.

Příklad 381

2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

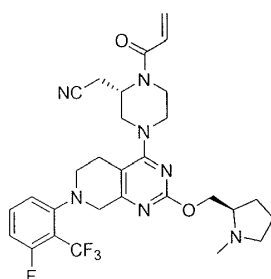
Krok A: terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-methoxypyrrolidin-1-karboxylát: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků C–F s náhradou terc-butyl (2S,4R)-2-(hydroxymethyl)-4-methoxypyrrolidin-1-karboxylátu za (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)metanol v kroku C a 1-bromnaftalenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E



Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 4-(2-(((2S,4R)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-methoxypyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (27,0 mg, 0,04 mmol, formaldehyd (15,7 μ l, 0,2 mmol), Na(OAc)₃BH (17,7 mg, 0,08 mmol) byly umístěny do THF (2 ml) a míchány po dobu 2 hodin. Byl přidán nasycený hydrogenuhličitán a tato směs byla extrahována 10% MeOH v DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny síranem sodným a zkoncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok C: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril byl připraven podle **příkladu 375**, kroků F a g s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-(trifluormethyl)pyridin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát v kroku F. ESI+APCI MS m/z 582,3 [M+H]⁺.

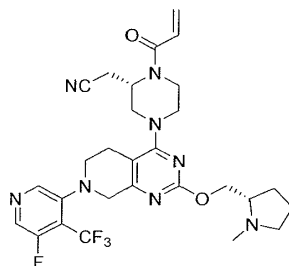
Příklad 382



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků F–J s náhradou (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu za (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v kroku F a 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

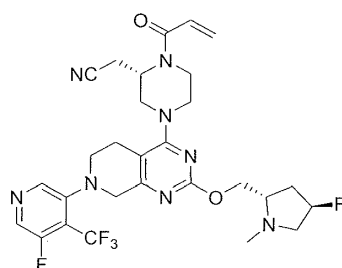
Příklad 383



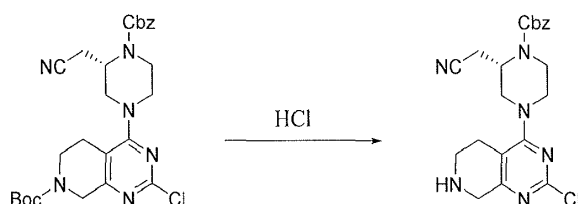
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 3-brom-5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridinu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 589,3 [M+H]⁺.

Příklad 384

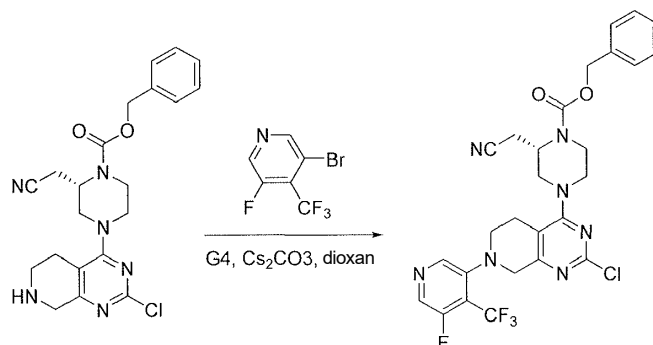


2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



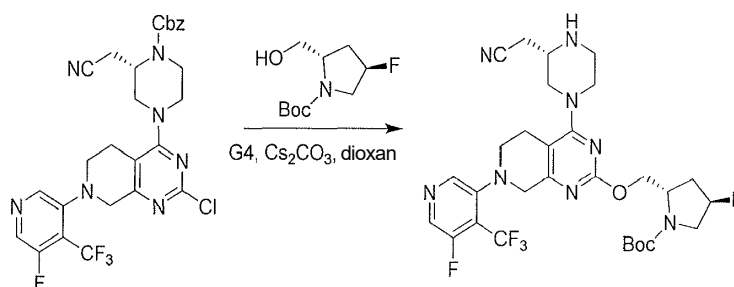
Krok A: benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (5,37 g, 10,2 mmol) byl umístěn do DCM (75 ml) a ochlazen na 0 °C. Byla přidána HCl (12,7 ml, 50,9 mmol) a reakce byla zahřáta na pokojovou teplotu a po dobu 2 hodin se provádělo míchání. Reakční směs byla zkoncentrována a převedena do DCM. Byl přidán nasycený hydrogenuhličitan a směs byla extrahována DCM (3 x 50 ml). Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-

(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (4,33 g, 10,1 mmol, výtěžek 99 %), který byl použit v nezměněném stavu.



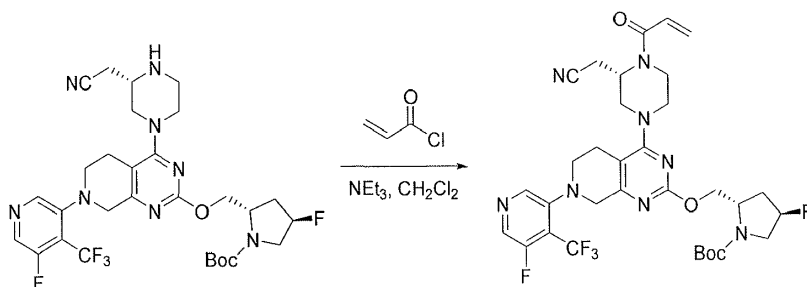
Krok B: benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát:

Do nádoby byl přidán uhlíčan cesný (2,29 g, 7,0 mmol), benzyl (S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,00 g, 2,3 mmol), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,30 g, 0,35 mmol), 3-brom-5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin (1,29 g, 5,3 mmol) a 1,4-dioxan (15,6 ml, 2,3 mmol) byla nádoba odplyněna pomocí Ar a uzavřena, poté se zahřívala na 90 °C po dobu 24 hodin. Reakce byla ochlazena, byla přidána voda a nasycený NH₄Cl a směs byla extrahována DCM. Organické vrstvy byly spojeny a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (5–75% EtOAc v hexanu) za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (634 mg, 1,1 mmol, výtěžek 46 %).



Krok C: terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát: V nádobce s kuželovitým dnem byl roztok benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-

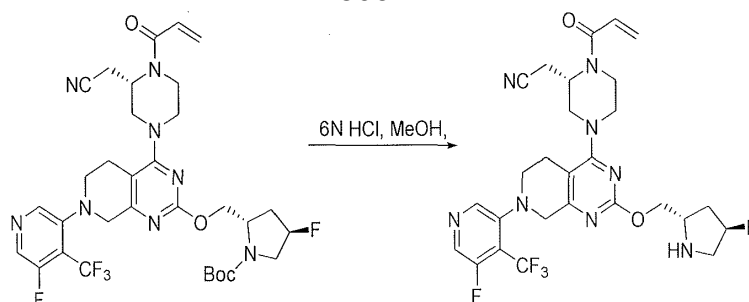
tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (634 mg, 1,07 mmol) v dioxanu (10 746 µl, 1,07 mmol) pokropen argonem. Terc-butyl (2S,4R)-4-fluor-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát (942 mg, 4,30 mmol), Cs₂CO₃ (1 050 mg, 3,22 mmol), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifeny)(2'-methylamino-1,1'-bifeny-2-yl)palladium(II) (137 mg, 0,161 mmol) byly postupně přidány pod argonem a postříkovány po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při 100 °C po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazena a byla přidána voda. Směs byla extrahována DCM (3 x 20 ml) a extrakty byly sloučeny a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–10% MeOH) za vzniku terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát (579 mg, 0,907 mmol, výtěžek 84 %).



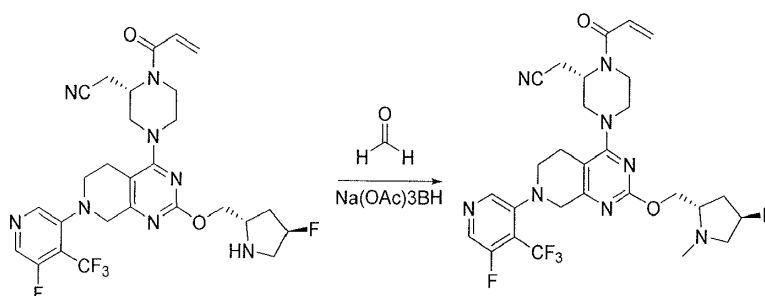
Krok D: terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát: terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát (579 mg, 0,907 mmol) a triethylamin (379 µl, 2,72 mmol) byly umístěny do CH₂Cl₂ (9 066 µl, 0,907 mmol) a ochlazeny na 0 °C. Byl přidán akryloylchlorid (6 044 µl, 1,81 mmol) (čerstvě připravený 0,3M roztok v DCM) a reakce probíhala za míchání po dobu 45 minut při 0 °C. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM (3 x 15 ml). Vrstvy byly spojeny a zkoncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.

803

EP3710439 B1



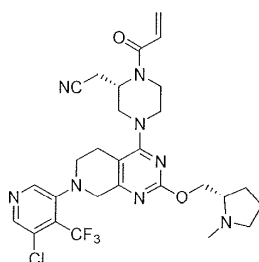
Krok E: 2-(((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((2S,4R)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát (628 mg, 0,91 mmol) byl v uzavřené nádobě umístěn do MeOH (2 ml). Byla přidána HCl (756 μ l, 4,53 mmol) (6M vodný roztok) a směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Pomalu byl přidáván nasycený hydrogenuhličitan tak, aby bylo dosaženo hodnoty pH \sim 9. Směs byla extrahována DCM (3 x 20 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.



Krok F: 2-(((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((2S,4R)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (175 mg, 0,30 mmol), formaldehyd (111 μ l, 1,48 mmol), Na(OAc)₃BH (125 mg, 0,59 mmol) byly umístěny do THF (2 ml) a míchány po dobu 2 hodin. Byl přidán nasycený hydrogenuhličitan a směs byla extrahována 10 % MeOH v DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny síranem sodným a zkoncentrovány. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (4–13%

MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (69,7 mg, 0,115 mmol, výtěžek 39 %). ESI+APCI MS m/z 607,2 [M+H]⁺.

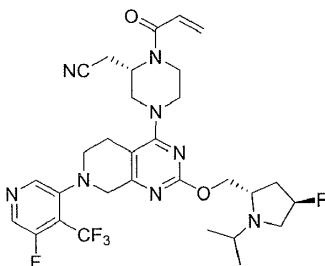
Příklad 385



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-chlor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-chlor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 3-brom-5-chlor-4-(trifluormethyl)pyridinu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 605,3 [M+H]⁺.

Příklad 386

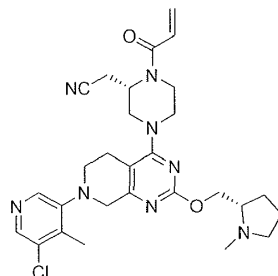


2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2S,4R)-4-fluor-1-isopropylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

yl)piperazin-2-yl)acetonitril byl připraven podle **příkladu 384**, kroku F s náhradou propan-2-onu za formaldehyd v tomto kroku F. ESI+APCI MS m/z 635,3 [M+H]⁺.

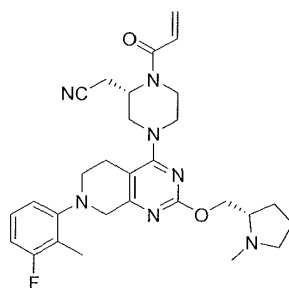
Příklad 387



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-chlor-4-methylpyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5-chlor-4-methylpyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 3-brom-5-chlor-4-methylpyridinu za 1-brom naftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 551,2 [M+H]⁺.

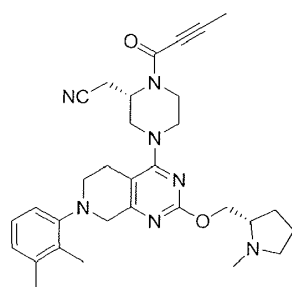
Příklad 388



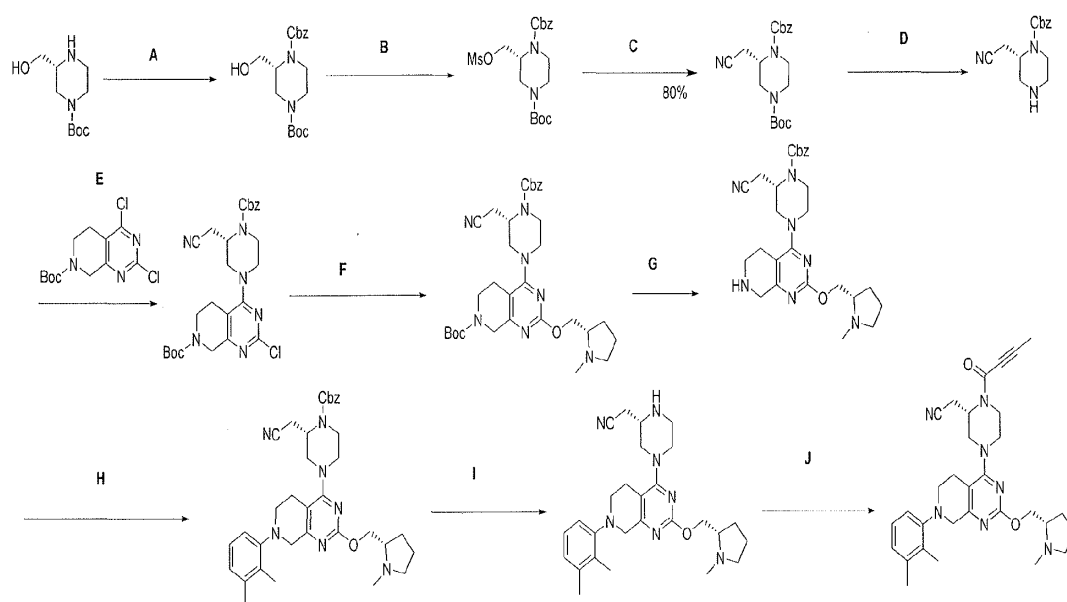
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-3-fluor-2-methylbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 534,3 [M+H]⁺.

Příklad 389



2-((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: K terc-butyl(R)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (76,0 g, 351 mmol) v baňce o obsahu 3 l byla přidána voda (500 ml) a tato suspenze byla míchána, dokud se materiál zcela nerozpustil. K této směsi byl přidán EtOAc (541 ml, 351 mmol) a následně NaHCO₃ (88,6 g, 1,05 mol) a výsledná směs byla míchána po dobu 3 minut (vnitřní teplota = 20 °C). K této směsi byl po dobu 3 minut přidáván Cbz-Cl (52,5 ml, 369 mmol) (vnitřní teplota se zvýšila z 20 °C na 25 °C, v tomto okamžiku byl pozorován odcházející plyn) a reakce probíhala za míchání po dobu 1 dne při pokojové teplotě. Reakční směs byla převedena do dělicí nálevky a organická vrstva byla promyta solným roztokem, vysušena (MgSO₄) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním 10–70% směsí EtOAc/hex za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-

dikarboxylátu (114,6 g, 327,0 mmol, výtěžek 93 %). ESI+APCI MS m/z 251,1 [M-Boc+H]⁺.

Krok B: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: K roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(hydroxymethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (32 g, 91,3 mmol) v CH₂Cl₂ (457 ml, 0,2 M) ochlazeného na 0 °C byl přidáván DIEA (24,6 ml, 137 mmol), následovaný methansulfonylchloridem (7,77 ml, 100 mmol) po dobu 1 minuty a směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Tato reakční směs byla převedena do dělicí nálevky a promyta směsí vody/solného roztoku (500 ml) v poměru 1 : 1. Organická vrstva byla odebrána, vysušena (MgSO₄) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním 10–60% směsí EtOAc/hex za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (33 g, 77,0 mmol, výtěžek 84,3 %). ESI+APCI MS m/z 329,1 [M-boc+H]⁺.

Krok C: 1-benzyl 4-(terc-butyl) (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: Roztok 1-benzyl 4-(terc-butyl) (R)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (12,6 g, 29,4 mmol) v DMA (368 ml, 73,5 mmol) byl pokropen argonem. K roztoku byl přidán kyanid sodný (3,60 g, 73,5 mmol) a reakce probíhala za míchání při 55 °C po dobu 1 dne se sledováním pomocí HPLC (dlouhá metoda), aby bylo možné stanovit dokončení reakce. Reakční směs byla převedena do dělicí nálevky, zředěna 0,5M NaOH (800 ml) a poté extrahována MTBE (2x). Spojené organické vrstvy byly následně promyty zásaditou vodou (2 x 200 ml), solným roztokem (100 ml), vysušeny (MgSO₄) a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním 10-->60% směsí EtOAc/hex jako vymývacího rozpouštědla za vzniku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (7,9 g, 22,0 mmol, výtěžek 75 %). ESI+APCI MS m/z 260,1 [M-boc+H]⁺.

Krok D: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid: K roztoku 1-benzyl 4-(terc-butyl) (S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (20,4 g, 56,8 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán chlorovodík (99,3 ml, 397 mmol) (4,0M roztok v dioxanu) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a vysušena pod vakuem za

vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (16,8 g, 56,8 mmol, výtěžek 100 %) jako pěny. ESI+APCI MS m/z 260,1 [M+H]⁺.

Krok E: terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: K roztoku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu hydrochloridu (16,8 g, 56,8 mmol) v DMA (114 ml, 56,8 mmol) byl přidán terc-butyl-2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (15,5 g, 51,1 mmol), následně DIEA (39,7 ml, 227 mmol) a tato reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna 1 litrem vody a extrahována MTBE (2x). Spojené organické látky byly promyty vodou (2 x 200 ml), solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním 10–60% směsí EtOAc/hex jako vymývacího rozpouštědla za vzniku terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (22,8 g, 43,3 mmol, výtěžek 76 %). ESI+APCI MS m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok F: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Roztok terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5,55 g, 10,5 mmol) v dioxanu (60,2 ml, 10,5 mmol) byl v silnostěnné baňce RBF o obsahu 250 ml se šroubovací zátkou z PTFE pokropen argonem a postupně byly přidány (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (3,64 g, 31,6 mmol), Cs₂CO₃ (10,3 g, 31,6 mmol), Ruphos Pd g3 (0,881 g, 1,05 mmol) a výsledná směs byla postříkována argonem po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 dne. Po spotřebování výchozího materiálu byla reakční směs ochlazená na okolní teplotu a podle potřeby byl přidáván Cbz-Cl, aby se produkt hydrolyzovaný Cbz převedl na základní sloučeninu. Reakční směs byla poté rozdělena mezi směs EtOAc/10 % solného roztoku. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO₄) a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn bleskovou chromatografií s vyluhováním s gradientem 1,5%MeOH/0,15% NH₄OH/DCM až 11,25% MeOH/1,125% NH₄OH/DCM (předem připravená 15% směs MeOH/1,5% NH₄OH v DCM a náběhem od 10–75 % této směsi

v DCM) za vzniku základní sloučeniny (4,51 g, 7,45 mmol, 71 %). ESI MS m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok g: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (7,2 g, 12 mmol) v DCM (1,0 g, 12 mmol) byla přidána HCl (4 M v dioxanu, 15 ml, 59 mmol). Směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována na bis sůl HCl. Zbytek byl rozdělen mezi DCM/NaHCO₃ (nasycený) a vodná vrstva byla extrahována DCM (3x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny a zkoncentrovány za vzniku 4,72 g základní sloučeniny (0,009 mmol, 79 %). ESI MS m/z 506,3 [M+H]⁺.

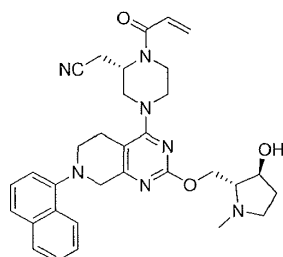
Krok H: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Do nádoby byl přidán uhličitán cesný (967 mg, 2,97 mmol), benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (500 mg, 0,989 mmol), Rhuphos Pd g3 (124 mg, 0,148 mmol), 1-brom-2,3-dimethylbenzen (915 mg, 4,94 mmol) a 1,4-dioxan (9 889 µl, 0,989 mmol), tato nádoba byla odplyněna pomocí Ar a uzavřena a poté zahřívána na 75 °C po dobu 24 hodin. Byla přidána voda a nasycený NH₄Cl a směs byla extrahována DCM. Organické vrstvy byly spojeny a zkoncentrovány. Vzniklý zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12% MeOH v DCM hm./0,25 % NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (505 mg, 0,828 mmol, výtěžek 83,7 %). ESI MS m/z 610,4 [M+H]⁺.

Krok I: 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (505 mg, 0,828 mmol) v EtOH (8 282 µl, 0,828 mmol) a THF (8 282 µl, 0,828 mmol) bylo přidáno palladium (441 mg, 0,207 mmol) (typ

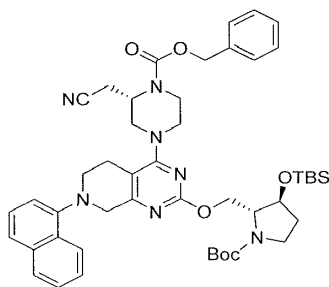
Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónový tlak. Směs byla poté míchána při teplotě prostředí po dobu 2 hodin. Směs byla poté zředěna MeOH a THF v poměru 1 : 1 a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl poté zahuštěn za vzniku surového produktu, který byl použit v nezměněném stavu. ESI MS m/z 476,3 [M+H]⁺.

Krok J: 2-((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při teplotě 0 °C byl k 25 ml RBF obsahujícího N,N-dimethylformamid (4 415 µl, 0,4415 mmol) přidán 2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (210 mg, 0,44 mmol) a triethylamin (122,7 µl, 0,88 mmol). Tato reakční směs byla intenzivně míchána a zároveň byla v jedné dávce přidána kyselina but-2-ynoová (44,54 mg, 0,53 mmol). K míchané směsi byl pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (197,1 µl, 0,66 mmol). Reakce byla ponechána za míchání po dobu 2 hodin při 0 °C. Byla přidána voda a tuhé látky byly přefiltrovány. Tuhé látky byly přečištěny silikagelem (5–18% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 389, 144 mg, 0,27 mmol, 60 %). ESI+APCI MS m/z 542,3 [M+H]⁺.

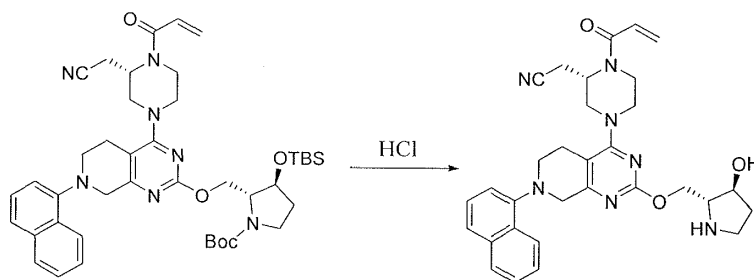
Příklad 390



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl (S)-4-(2-(((2R,3S)-1-(tert-butoxykarbonyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: byl připraven podle **příkladu 400**, kroků C–E s náhradou *tert*-butyl (2R,3S)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu za (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v kroku C.

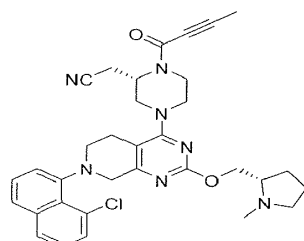


Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3S)-3-hydroxypyrrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril *tert*-butyl (2R,3S)-2-(((4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-3-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-karboxylát (363 mg, 0,473 mmol) byl umístěn do MeOH (10 ml). Byla přidána 6 M vodná HCl a po dobu 6 hodin se provádělo míchání při pokojové teplotě. Reakce byla ochlazená na 0 °C a pomalu byl přidáván nasycený hydrogenuhličitan. Směs byla extrahována DCM (3 x 20 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku surového materiálu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok C: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3S)-3-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle PŘÍKLADU 384, kroku F s náhradou 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3S)-3-hydroxypyrrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu za 2-((S)-1-akryloyl-4-

(7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-2-(((2S,4R)-4-fluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. ESI+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

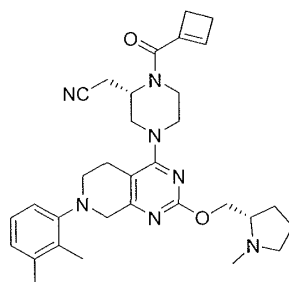
Příklad 391



2-((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 389**, kroků H–J s náhradou 1-brom-8-chloronaftalenu za 1-brom-2,3-dimethylbenzen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 598,2 [M+H]⁺.

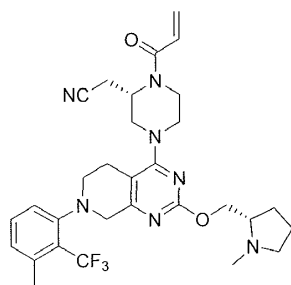
Příklad 392



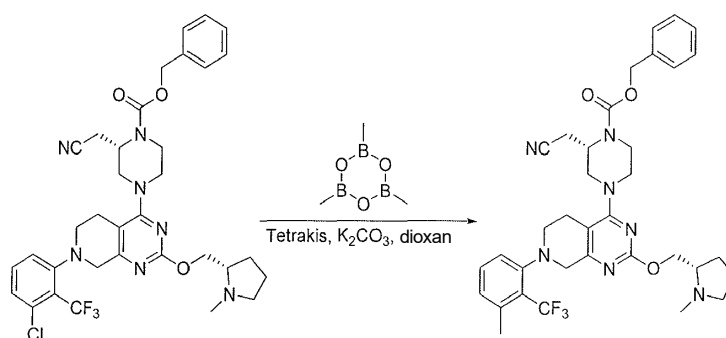
2-((S)-1-(cyklobut-1-en-1-karbonyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-(cyklobut-1-en-1-karbonyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 389**, kroku J s náhradou kyseliny cyklobut-1-en-1-karboxylové za kyselinu but-2-ynoovou. ESI+APCI MS m/z 556,3 [M+H]⁺.

Příklad 393



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

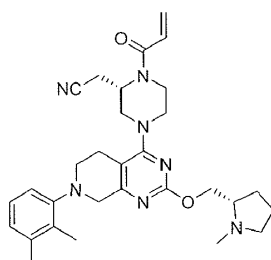


Krok A: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Benzyl (S)-4-(7-(3-chloro-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (150 mg, 0,22 mmol), K₂CO₃ (329 µl, 0,66 mmol), 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (82,6 mg, 0,658 mmol) a tetrakis (25,3 mg, 0,022 mmol) byly umístěny do dioxanu (731 µl, 0,22 mmol) a zahřívány na 90 °C po dobu 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována 10% MeOH v DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly spojeny a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (2–80% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,11 mmol, výtěžek 52 %).

Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků I a J s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(3-methyl-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát v kroku I. ESI+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

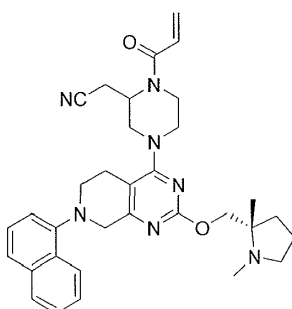
Příklad 394



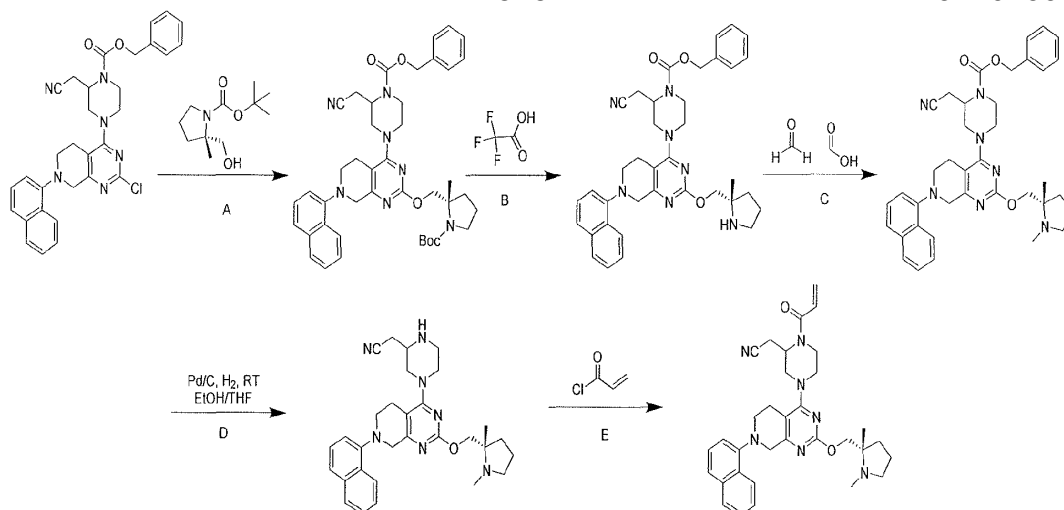
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-2,3-dimethylbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 530,3 [M+H]⁺.

Příklad 395



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 0,362 mmol) byl rozpuštěn v mikrovlnné trubici v dioxanu (181 μ l, 0,362 mmol) a upraven uhličitarem cesným (236 mg, 0,723 mmol) a (S)-terc-butyl-2-(hydroxymethyl)-2-methylpyrrolidin-1-karboxylátem (389 mg, 1,81 mmol). Zkumavka byla poté uzavřena a zahřívána na 90 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a podroben chromatografii na CombiFlash s vyluhováním 0%–10% směsí DCM : MeOH. Všechny frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (264 mg, 0,361 mmol, výtěžek 99,7 %). ESI+APCI MS m/z 732,4 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (264 mg, 0,361 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (3 607 μ l, 0,361 mmol) a upraven TFA (556 μ l, 7,21 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu a upraven nasyceným hydrogenuhličitarem. Vodný roztok byl

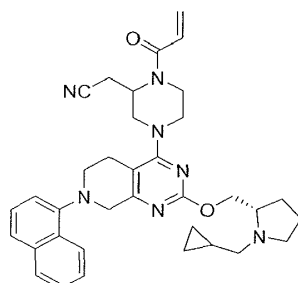
extrahován DCM (2x) a spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄. Organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 0,332 mmol, výtěžek 92,2 %). ESI+APCI MS m/z 632,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-2-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (105 mg, 0,1662 mmol) byl rozpuštěn v kyselině mravenčí (94,05 µl, 2,493 mmol) a upraven formaldehydem (1 868 µl, 24,93 mmol). Reakční směs byla míchána při 85 °C po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl ochlazen na pokojovou teplotu a upraven nasyceným hydrogenuhličitánem. Vodný roztok byl extrahován DCM (2x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zkoncentrovány ve vakuu a podrobeny chromatografii na CombiFlash s vyluhováním 0%–10% směsí DCM : MeOH. Všechny frakce obsahující čistý produkt byly spojeny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (75 mg, 0,1161 mmol, výtěžek 69,88 %). ESI+APCI MS m/z 646,3 [M+H]⁺.

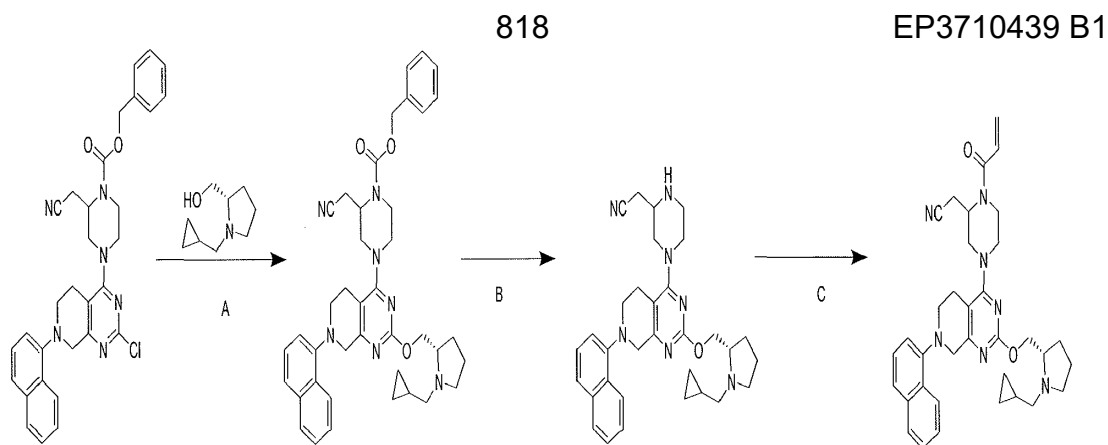
Krok D: 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (117 mg, 0,181 mmol) v EtOH (1 812 µl, 0,181 mmol) a THF (1 812 µl, 0,181 mmol) byl po dobu 5 minut pročišťován N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (96,4 mg, 0,0453 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a pročišťován N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok se poté míchal v atmosféře H₂. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (88 mg, 0,172 mmol, výtěžek 94,9 %). ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k suspenzi 2-(4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (88 mg, 0,17 mmol) v dichlormethanu (1 720 μ l, 0,17 mmol) při teplotě prostředí byl přidán akryloylchlorid (14 μ l, 0,17 mmol) a následně Ilunigova zásada (60 μ l, 0,34 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 30 minut. Reakční směs byla poté zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěna na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním pomocí 5-->95% směsi ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (14 mg, 0,025 mmol, výtěžek 14 %). ESI+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 396



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



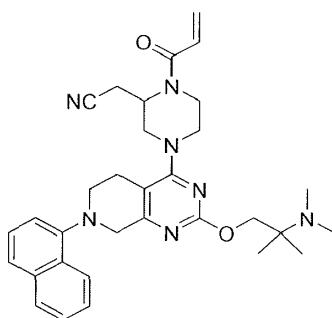
Krok A: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: roztok benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 0,362 mmol) v dioxanu (3616 μ l, 0,362 mmol) byl v nádobce s kuželovitým dnem kropen argonem a postupně byly pod argonem přidány (S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-ylmethanol (168 mg, 1,08 mmol), Cs_2CO_3 (353 mg, 1,08 mmol), Rhuphos Pd g3 (30,2 mg, 0,0362 mmol) a postříkávání pokračovalo po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu. Byl přidán EtOAc a bylo provedeno promytí solným roztokem (2x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn metodou bleskové chromatografie s vyluhováním 0–20% DCM/MeOH + 2% NH_4OH . Všechny frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 0,134 mmol, výtěžek 37,0 %). ESI+APCI MS m/z 672,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok B: 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (90 mg, 0,13 mmol) v EtOH (1 340 μ l, 0,13 mmol) a THF (1 340 μ l, 0,13 mmol) byl po dobu 5 min pročišťován N_2 . K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (36 mg, 0,033 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H_2O) a ihned byl uzavřen a pročišťován N_2 po dobu dalších 5 minut. Poté se roztok míchal v atmosféře H_2 . Směs

byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku surového 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (71 mg, 0,13 mmol, výtěžek 99 %). ESI+APCI MS m/z 538,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k suspenzi 2-(4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (71 mg, 0,132 mmol) v dichlormethanu (1 320 μ l, 0,132 mmol) při teplotě prostředí byl přidán akryloylchlorid (10,7 μ l, 0,132 mmol) a následně Hunigova zásada (46,1 μ l, 0,264 mmol). Reakce probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěna na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním pomocí 5-->95% směsi ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 396, 15,7 mg, 0,0265 mmol, výtěžek 20,1 %). ESI+APCI MS m/z 592,4 [M+H]⁺.

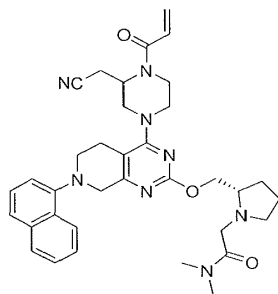
Příklad 397



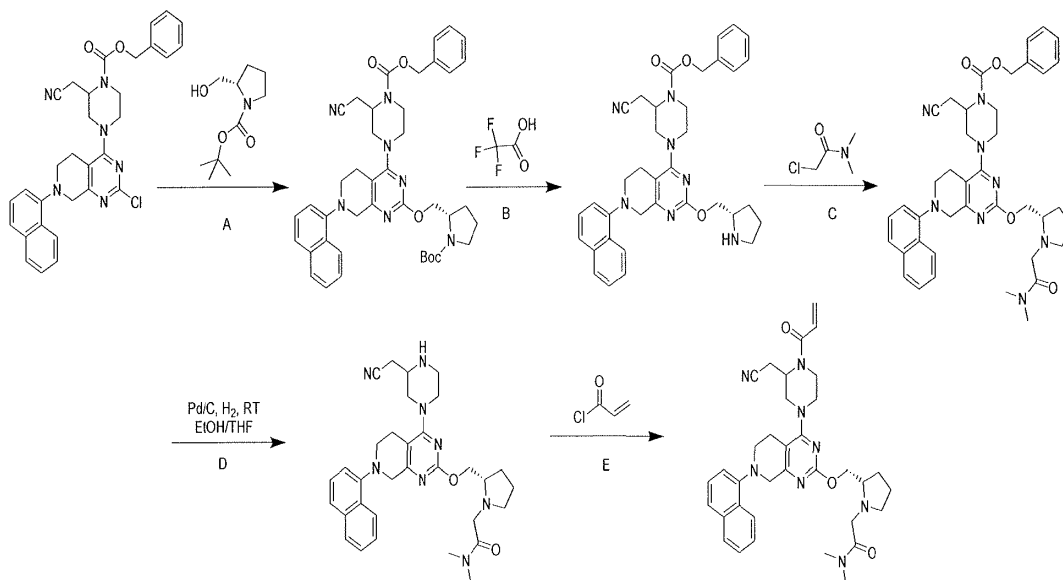
2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)-2-methylpropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(2-(dimethylamino)-2-methylpropoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 396** s náhradou 2-dimethylamino-2-methyl-1-propanolu za (S)-(1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methanol v kroku A. ESI+APCI MS m/z 554,4 [M+H]⁺.

Příklad 398



2-((2S)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid



Krok A: 2-benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 0,362 mmol) byl rozpuštěn v mikrovlnné trubici v dioxanu (181 µl,

0,362 mmol) a upraven uhličitánem cesným (236 mg, 0,723 mmol) a N-terc-butoxykarbonyl-L-prolinolem (364 mg, 1,81 mmol). Zkumavka byla poté uzavřena a přes noc zahřívána na 90 °C. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu, přefiltrována přes papír gF/F a zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl podroben chromatografii na přístroji CombiFlash s vyluhováním 0%–10% směsí DCM : MeOH. Všechny frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (225 mg, 0,313 mmol, výtěžek 86,7 %). ESI+APCI MS m/z 718,4 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (225 mg, 0,313 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (3 134 μl, 0,313 mmol) a upraven TFA (483 μl, 6,27 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byla zkoncentrován ve vakuu a organické látky byly promyty nasyceným bikarbonátem sodným. Organické látky byly extrahovány DCM (3x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (111 mg, 0,180 mmol, výtěžek 57,3 %). ESI+APCI MS m/z 618,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (111 mg, 0,1797 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (1 797 μl, 0,1797 mmol) a upraven N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminem (156,9 μl, 0,8984 mmol) a chloracetyldimethylaminem (46,20 μl, 0,4492 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 30 minut. byly přidány další 2 ekvivalenty zásady a reakce probíhala za míchání po dobu dalších 3 hodin. Produkt reakce byl zkoncentrován ve vakuu a podroben chromatografii na přístroji CombiFlash s vyluhováním 0%–15% DCM/MeOH + 0,5% NH₄OH jako modifikátorem. Všechny

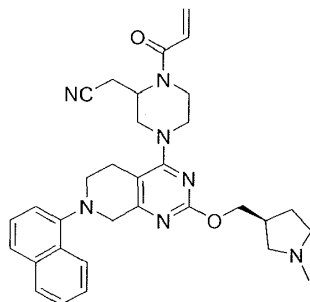
frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (73 mg, 0,1039 mmol, výtěžek 57,80 %). ESI+APCI MS m/z 703,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-((2S)-2-(((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid: roztok benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-(2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (73 mg, 0,10 mmol) v EtOH (1 039 µl, 0,10 mmol) a THF (1 039 µl, 0,10 mmol) byl po dobu 5 minut pročišťován N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (28 mg, 0,026 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a pročišťován N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok byl poté míchán v atmosféře H₂. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-((2S)-2-(((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamidu (43 mg, 0,076 mmol, výtěžek 73 %). ESI+APCI MS m/z 569,3 [M+H]⁺.

Krok E: 2-((2S)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid: k suspenzi 2-((2S)-2-(((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamidu (43 mg, 0,0756 mmol) v dichlormethanu (756 µl, 0,0756 mmol) byl při pokojové teplotě přidán akryloylchlorid (6,14 µl, 0,0756 mmol) a následně Hunigova zásada (26,4 µl, 0,151 mmol). Reakce poté probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a znovu suspendována ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěna na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním pomocí 5-->95% směsi ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-((2S)-2-(((4-(4-akryloyl-3-

(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamidu (14,9 mg, 0,0239 mmol, výtěžek 31,6 %). ESI+APCI MS m/z 623,3 [M+H]⁺.

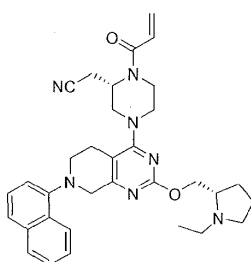
Příklad 399



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 396** s náhradou (3R)-(1-methyl-pyrrolidin-3-yl)-methanolu za (S)-(1-(cyklopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl)methanol v kroku A. ESI+APCI MS m/z 552,3 [M+H]⁺.

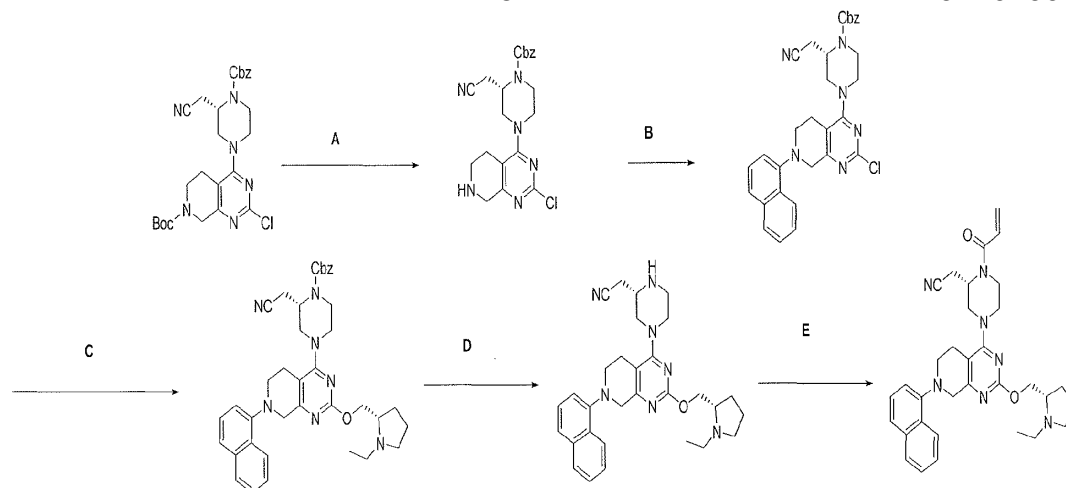
Příklad 400



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

824

EP3710439 B1



Krok A: benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: k roztoku terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5,0 g, 9,5 mmol) v DCM (50 ml) byl přidán chlorovodík (12 ml, 47 mmol, 4M roztok v dioxanech) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Produkt reakce byl následně zkoncentrován na hustou kaši a byla přidána směs EtOAc/vody. Vodná vrstva byla alkalizována 1M NaOH a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2x). Spojené organické látky byly promyty solným roztokem, vysušeny nad MgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (4,0 g, 9,4 mmol, výtěžek 99 %). ESI+APCI MS m/z 427,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok B: benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: k roztoku benzyl (S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (3,4 g, 8,0 mmol) v dioxanech (40 ml) byl přidán 1-jodnaftalen (6,0 ml, 40 mmol) a uhlíčan cesný (5,2 g, 16 mmol) a reakce byla odplyňována argonem po dobu 15 minut, následně byl přidán Rhuphos Pd g3 (1,00 g, 1,2 mmol) a reakce byla přes noc zahřívána na 100 °C. Produkt reakce byl následně přefiltrován přes papír gF/F a zkoncentrován ve vakuu. Materiál byl dále podroben chromatografii za použití 10-->70 % směsi EtOAc/hexanů jako vymývacího rozpouštědla za vzniku benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,8 g, 5,1 mmol, výtěžek 64 %). ESI+APCI MS m/z 553,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Krok

C: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: roztok benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 0,452 mmol) v dioxanu (4 520 μ l, 0,452 mmol) byl v nádobce s kuželovitým dnem kropan po dobu 5 minut argonem. (Postupně byly pod argonem přidány 3R)-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yl)-methanol (175 mg, 1,36 mmol), Cs₂CO₃ (442 mg, 1,36 mmol), Rhuphos Pd g3 (37,8 mg, 0,0452 mmol) a postříkovány dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byl ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán ethylacetát. Organické látky byly promyty solným roztokem (2x), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn metodou bleskové chromatografie s vyluhováním 0–20% (MeOH + 2% NH₄OH)/DCM. Všechny frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (118 mg, 0,183 mmol, výtěžek 40,4 %). ESI+APCI MS m/z 646,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Roztok benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (237 mg, 0,367 mmol) v EtOH (3 670 μ l, 0,367 mmol) a THF (3 670 μ l, 0,367 mmol) byl po dobu 5 minut pročišťován N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (97,6 mg, 0,0917 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a roztok byl ihned uzavřen a pročišťován N₂ po dobu dalších 5 minut. Poté se roztok míchal v atmosféře H₂. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes balený Celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (155 mg, 0,303 mmol, výtěžek 82,5 %). ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

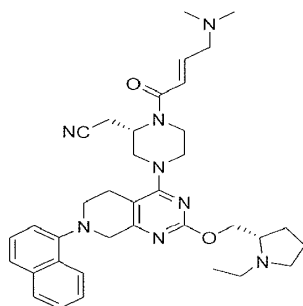
Krok

E: 2-(((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:

K suspenzi 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (226 mg, 0,442 mmol) v dichlormethanu (4 417 μ l, 0,442 mmol) byl při teplotě prostředí přidán acyloylchlorid (35,9 μ l, 0,442 mmol) a následně Hunigova zásada (154 μ l, 0,883 mmol). Reakce probíhala za míchání při teplotě prostředí po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a umístěna do kolony RediSep gold 12 g a podrobena chromatografii na přístroji CombiFlash (0%–15% směs DCM : MeOH + 1% NH₄OH jako modifikátor). Všechny frakce obsahující produkt byly sloučeny a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl suspendován ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěn na přístroji Gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním 5-->95% ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 400, 136 mg, 0,240 mmol, výtěžek 54,4 %). ESI+APCI MS m/z 566,2 [M+H]⁺.

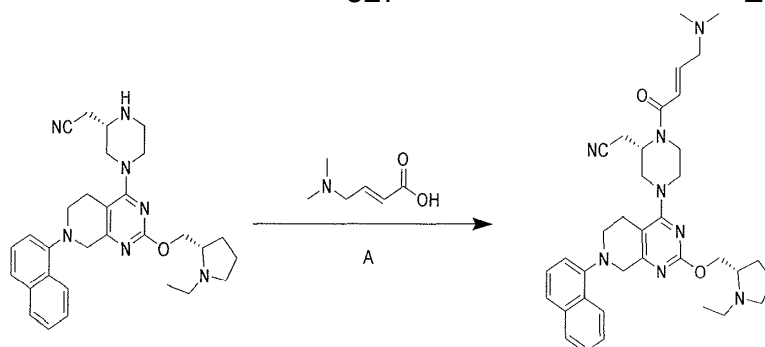
Příklad 401



2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

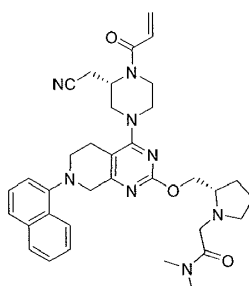
827

EP3710439 B1



Krok A: 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (150 mg, 0,293 mmol), kyseliny (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoové (75,7 mg, 0,586 mmol), DIEA (256 μ l, 1,47 mmol) v DCM (2932 μ l, 0,293 mmol) byl přidán HATU (167 mg, 0,440 mmol) a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs byla rozdělena mezi EtOAc a solný roztok. Vodný roztok byl extrahován EtOAc (2x). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl zředěn v poměru ACN : H_2O 60 : 40 a přečištěn na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním 5->95% ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycenou směs bikarbonátu a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly spojeny, vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(2-(((S)-1-ethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 401, 27,6 mg, 0,0443 mmol, výtěžek 15,1 %). ESI+APCI MS m/z 623,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

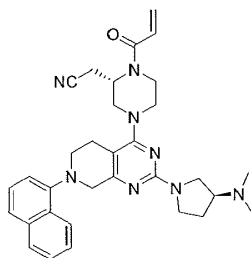
Příklad 402



2-((S)-2-(((4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid

2-((S)-2-(((4-((S)-4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-N,N-dimethylacetamid: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 398** s náhradou benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát v kroku A. ESI+APCI MS m/z 623,3 [M+H]⁺.

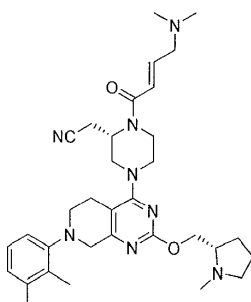
Příklad 403



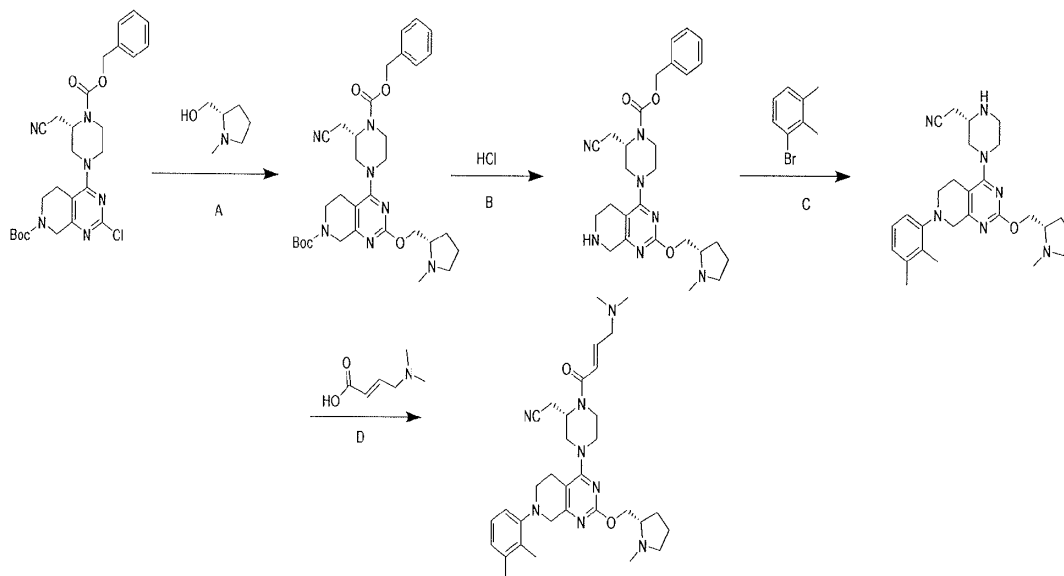
Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-((S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát

Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-((S)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 400** s náhradou (3S)-(-)-3-(dimethylamino)pyrrolidinu za (3R)-(1-etyl-pyrrolidin-3-yl)-methanol v kroku C. ESI+APCI MS m/z 551,3 [M+H]⁺.

Příklad 404



2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 2-terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: roztok terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5 g, 9,487 mmol) v dioxanu (94,87 ml, 9,487 mmol) byl v baňce s kulatým dnem pokropen argonem a postupně byly přidány (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (3,278 g, 28,46 mmol), Cs₂CO₃ (9,273 g, 28,46 mmol), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,8078 g, 0,9487 mmol) pod argonem a postřikování se provádělo dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a přes noc zahřívána na 100 °C. Produkt reakce byl přefiltrován přes papír gF/F a zkoncentrován ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn na zařízení Combi Flash (0–12% MeOH v DCM s 2% NH₄OH) za vzniku terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5,425 g, 8,508 mmol, výtěžek 89,68 %). ESI+APCI MS m/z 606,4 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-

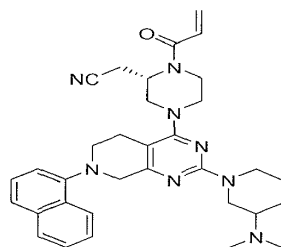
methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (5,4 g, 8,915 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (89,15 ml, 8,915 mmol) a upraven kyselinou chlorovodíkovou (4,0M roztok v 1,4-dioxanu) (11,14 ml, 44,57 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla následně zředěna dalším DCM a 1M NaOH a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,364 g, 8,631 mmol, výtěžek 96,82 %). ESI+APCI MS m/z 506,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,364 g, 8,631 mmol) v dioxanu (43,15 ml, 8,631 mmol) byl v baňce s kulatým dnem kropen argonem po dobu 5 minut. 1-brom-2,3-dimethylbenzen (5,851 ml, 43,15 mmol), Cs₂CO₃ (14,06 g, 43,15 mmol) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,7348 g, 0,8631 mmol) byly postupně přidávány pod argonem a postříkovány po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu. Byl přidán ethylacetát a reakční směs byla přefiltrována přes papír gF/F a zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl dvakrát přečištěn chromatografií s normální fází na přístroji CombiFlash za použití 0–15% MeOH v DCM s 2% NH₄OH jako vymývacím rozpouštědlem. Frakce obsahující požadovaný produkt byly zachyceny a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,411 g, 0,8641 mmol, výtěžek 100,1 %). ESI+APCI MS m/z 476,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-(((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k roztoku 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

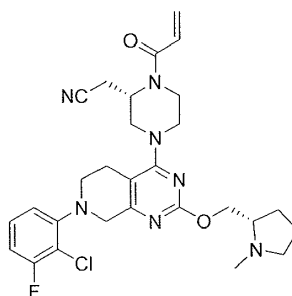
yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (95 mg, 0,200 mmol), kyseliny (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoové (51,6 mg, 0,399 mmol) a DIEA (174 μ l, 0,999 mmol) v DCM (1 997 μ l, 0,200 mmol) byl přidán HATU (114 mg, 0,300 mmol) a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin. Reakční směs byla promyta solným roztokem a vodná vrstva byla extrahována DCM (2x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zkoncentrovány, zředěny ve směsi ACN : H₂O v poměru 60 : 40 a přečištěny na přístroji gilson (reverzní metoda prep HPLC) s vyluhováním 5–95% ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zbaveny nasyceného bikarbonátu a organické látky byly extrahovány DCM. Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (38 mg, 0,0648 mmol, výtěžek 32,4 %). ESI+APCI MS m/z 587,4 [M+H]⁺.

Příklad 405



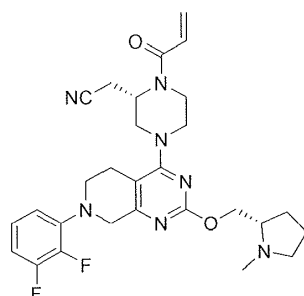
2-((2S)-1-akryloyl-4-(2-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((2S)-1-akryloyl-4-(2-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 400** s náhradou N,N-dimethylpiperidin-3-aminu za (3R)-(1-ethyl-pyrrolidin-3-yl)-methanol v kroku C. ESI+APCI MS m/z 565,4 [M+H]⁺.

Příklad 406

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2-chlor-3-fluorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

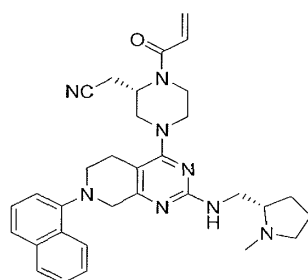
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2-chlor-3-fluorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 234** s náhradou 1-brom-2-chlor-3-fluorbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 554,2 [M+H]⁺.

Příklad 407

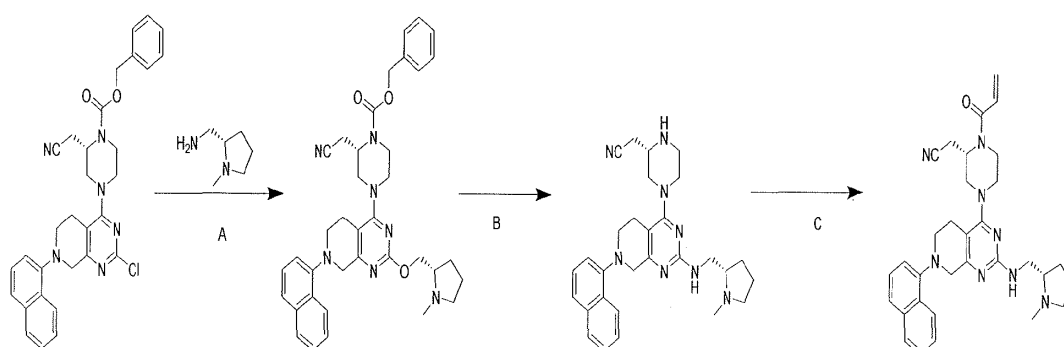
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-difluorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-difluorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 234** s náhradou 1-brom-2,3-difluorbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 538,2 [M+H]⁺.

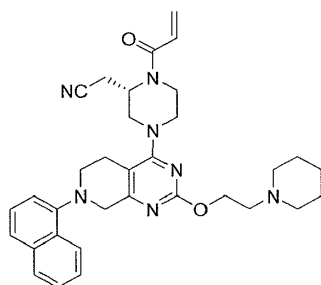
Příklad 408



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

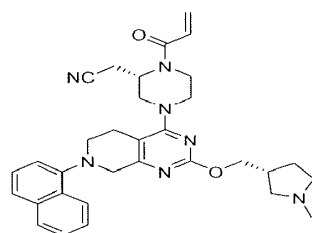


Krok A: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (300 mg, 0,542 mmol) byl rozpuštěn v dioxanu a upraven (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanaminem (356 μ l, 2,71 mmol). Reakce probíhala za míchání při 80 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazena na pokojovou teplotu a rozdělena mezi vodu a EtOAc. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc (2X). Spojené organické látky byly promyty vodou a solným roztokem, poté vysušeny nad Na₂SO₄ a přefiltrovány. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a podroben chromatografii na zařízení CombiFlash s vyluhováním 0%–15% směsí DCM : MeOH + 2% NH₄OH za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu acetonitrilu (146 mg, 0,231 mmol, výtěžek 42,7 %). ESI+APCI MS m/z 631,3 [M+H]⁺. Zbytek syntézy základní sloučeniny byl proveden podle **příkladu 396**, kroků B až C. ESI+APCI MS m/z 551,3 [M+H]⁺.

Příklad 409

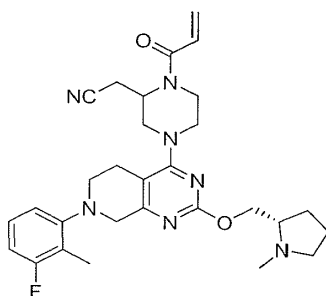
(S)-2-(1-akryloyl-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

(S)-2-(1-akryloyl-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(2-(piperidin-1-yl)ethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 400** s náhradou 1-piperidinetanolu za (3R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)-methanol v kroku C. ESI+APCI MS m/z 556,3 [M+H]⁺.

Příklad 410

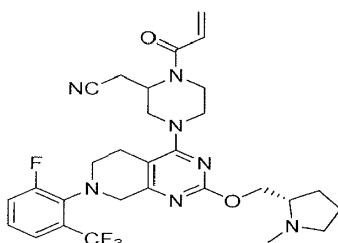
2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Základní sloučenina byla připravena podle **příkladu 400** s náhradou (R)-3-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidinu za (3R)-(1-ethylpyrrolidin-3-yl)-methanol v kroku C. ESI+APCI MS m/z 552,3 [M+H]⁺.

Příklad 411

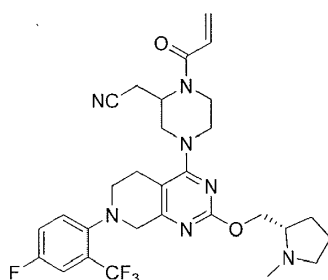
2-(1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků E–G s náhradou 1-brom-3-fluor-2-methylbenzenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E. ESI+APCI MS m/z 534,3 [M+H]⁺.

Příklad 412

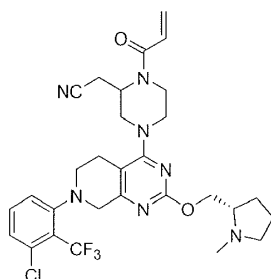
2-(1-akryloyl-4-(7-(2-fluor-6-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(7-(2-fluor-6-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků E–G s náhradou 2-brom-1-fluor-3-(trifluormethyl)benzenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E. ESI+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

Příklad 413

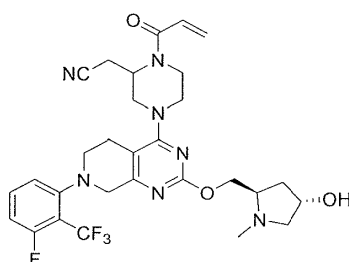
2-(1-akryloyl-4-(7-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(7-(4-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků E–G s náhradou 1-brom-4-fluor-2-(trifluormethyl)benzenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E. ESI+APCI MS m/z 588,3 [M+H]⁺.

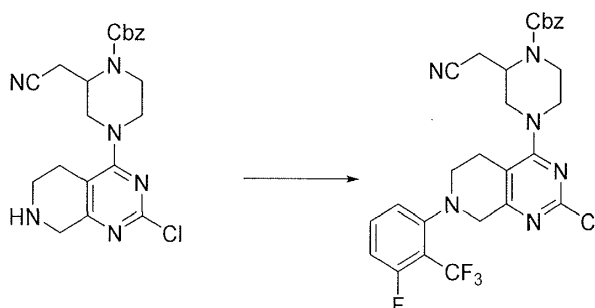
Příklad 414

2-(1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

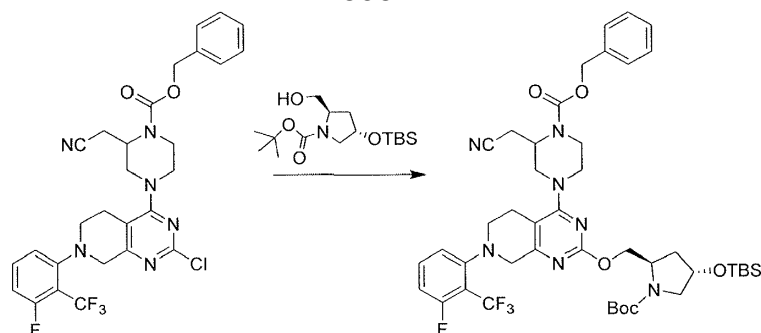
2-(1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 375**, kroků E–G s náhradou 1-brom-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzenu za 4-brom-3-(trifluormethyl)pyridin hydrobromid v kroku E a THF za MeOH v kroku F. ESI+APCI MS m/z 604,2 [M+H]⁺.

Příklad 415

2-(1-akryloyl-4-(7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-((2R,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

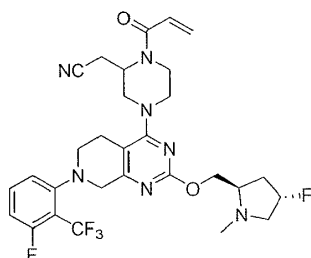


Krok A: benzyl 4-(2-chlor-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: do nádoby byly přidány uhličitán cesný (4,01 g, 12,3 mmol), benzyl 4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,75 g, 4,10 mmol) a Rhuphos Pd g3 (0,343 g, 0,410 mmol) a 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzen (4,98 g, 20,5 mmol). Nádobka byla uzavřena a přes septum byl přidán 1,4-dioxan (41,0 ml, 4,10 mmol). Směs byla po dobu 5 minut probublávána Ar a poté byla zahřívána na 70 °C po dobu 7 hodin. Reakční směs byla ochlazena, přefiltrována přes kvalitativní papír a zkoncentrována. Žluté tuhé látky byly rozpuštěny v minimálním množství DCM a přečištěny křemíkovou chromatografií (0–12% MeOH v DCM) za vzniku benzyl 4-(2-chlor-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,3 g, 2,21 mmol, výtěžek 54 %).



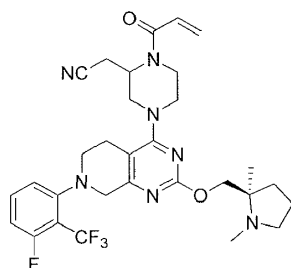
Krok B: benzyl 4-(2-(((2R,4S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát:
 Roztok benzyl 4-(2-chlor-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,255 mmol) v dioxanu (2 547 μ l, 0,255 mmol) byl k ropu argonem a postupně byly pod argonem přidány (2S,4R)-4-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát (211 mg, 0,637 mmol), Cs₂CO₃ (249 mg, 0,76 mmol), Rhuphos Pd g3 (21,3 mg, 0,026 mmol) a postřikování se provádělo dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 4 hodin. Směs byla přefiltrována přes papír gF/F, zkoncentrována a zbytek byl rozpuštěn v DCM a promyt vodou, vodný roztok byl oddělen a extrahován DCM (3 x 15 ml). Extrakty byly sloučeny a zkoncentrovány a výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–50% směs EtOAc/hex 20CV, 50% EA/hex 2CV, 50–100% EA/hex 10CV) za vzniku benzyl 4-(2-(((2R,4S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (95 mg, 0,107 mmol, výtěžek 42 %).

Krok C: terc-butyl (2R,4S)-2-(((4-(4-akryloyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-1-karboxylát: byl připraven podle přípravku pro PŘÍKLAD 375, kroků F a g s náhradou benzyl 4-(2-(((2R,4S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu za benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-

Příklad 417

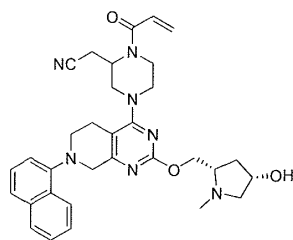
2-(1-akryloyl-4-(2-(((2R,4S)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((2R,4S)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 415**, kroků B–D s náhradou terc-butyl (2R,4S)-4-fluor-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu za (2S,4R)-4-{ [terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát v kroku B. ESI+APCI MS m/z 606,2 [M+H]⁺.

Příklad 418

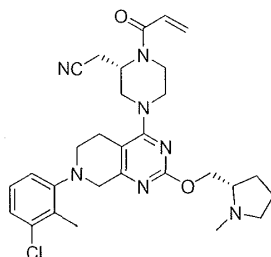
2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-1,2-dimethylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-fluor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 415**, kroků B–D s náhradou terc-butyl (R)-2-(hydroxymethyl)-2-methylpyrrolidin-1-karboxylátu za (2S,4R)-4-{ [terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy}-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát v kroku B. ESI+APCI MS m/z 602,3 [M+H]⁺.

Příklad 419

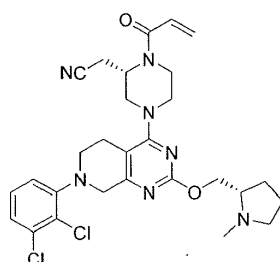
2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-(1-akryloyl-4-(2-(((2S,4S)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 415**, kroků A–D s náhradou 1-bromnaftalenu za 1-brom-3-fluor-2-(trifluormethyl)benzen v kroku a a terc-butyl (2S,4S)-4-((terc-butyl)dimethylsilyl)oxy)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu za (2S,4R)-4-[[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylát v kroku B. ESI+APCI MS m/z 568,3 [M+H]⁺.

Příklad 420

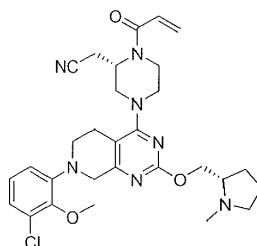
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-3-chlor-2-methylbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 550,3 [M+H]⁺.

Příklad 421

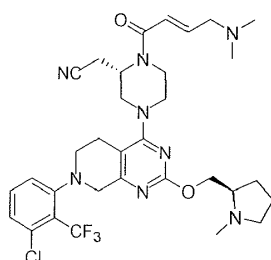
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dichlorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dichlorfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-2,3-dichlorbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 570,2 [M+H]⁺.

Příklad 422

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-methoxyfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-methoxyfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-3-chlor-2-methoxybenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 566,2 [M+H]⁺.

Příklad 423

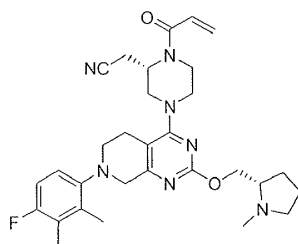
2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Krok

A: 2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: příklad 234, kroky F–I s náhradou (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu za (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v kroku F, 1-brom-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I.

Krok

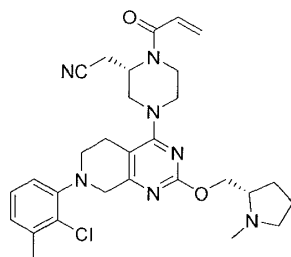
B: 2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: N,N'-diisopropylethylamin (29,5 µl, 0,166 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium PF6 HATU (25,2 mg, 0,066 mmol) byly přidány k roztoku kyseliny trans-4-dimethylaminokrotonové (6,42 mg, 0,05 mmol) a 2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril 2,2,2-trifluoroacetátu (22 mg, 0,033 mmol) v dichlormethanu (331 µl, 0,033 mmol). Reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Směs byla promyta solným roztokem, extrahována 30% směsí iPrOH/CHCl₃ (3x), extrakty byly spojeny a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn chromatografií s reverzní fází (5–95% směs ACN/H₂O s 0,1% TFA) a poté byl volně alkalizován za použití DCM a vodného bikarbonátu za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 423, 10 mg, 0,015 mmol, výtěžek 46 %). ESI+APCI MS m/z 661,3 [M+H]⁺.

Příklad 424

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(4-fluor-2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(4-fluor-2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:

byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-4-fluor-2,3-dimethylbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H. ESI+APCI MS m/z 548,3 [M+H]⁺.

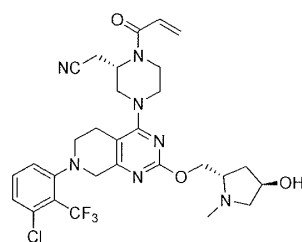
Příklad 425

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2-chlor-3-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

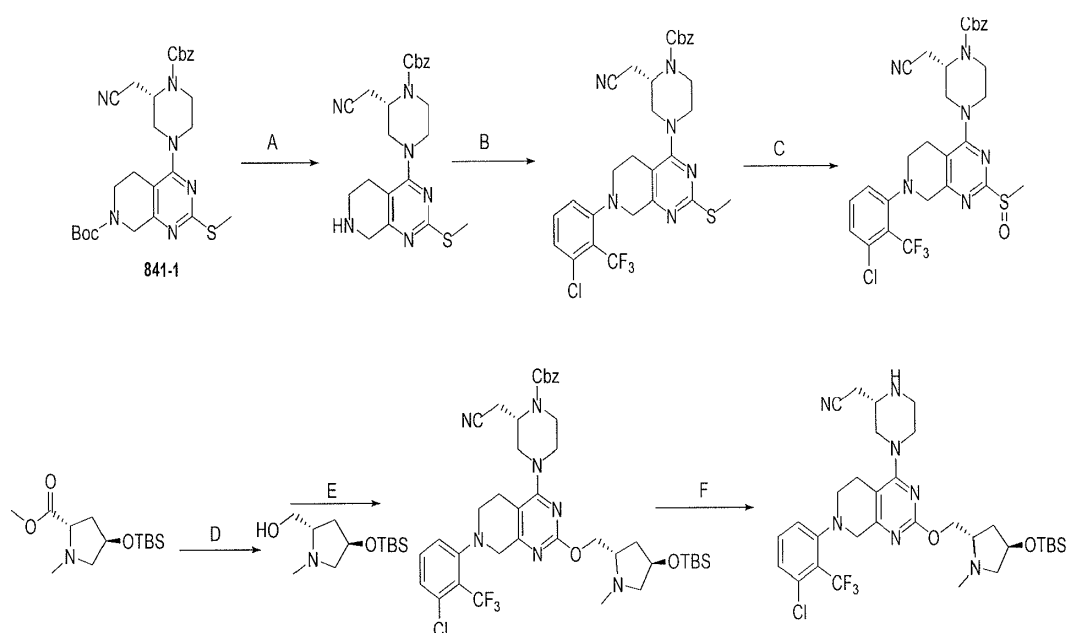
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2-chlor-3-methylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:

byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-2-chlor-3-methylbenzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 550,2 [M+H]⁺.

Příklad 426



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(methylthio)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (741 mg, 1,38 mmol) v dichlormethanu (9 171 μ l, 1,38 mmol) byl při 0 °C upraven kyselinou chlorovodíkovou (1 720 μ l, 6,88 mmol) a po zahřátí na pokojovou teplotu míchán po dobu 1 hodiny. Tato směs byla ochlazena nasyceným NaHCO₃, vodná fáze byla oddělena a extrahována DCM (3x). Spojené extrakty byly vysušeny, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (608 mg, 1,39 mmol, výtěžek 100 %). ESI+APCI MS m/z 439,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl (S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: do nádoby byl přidán uhličitan cesný (1,65 g, 5,06 mmol), benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (0,74 g, 1,69 mmol) a 1-brom-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzen (0,876 g, 3,37 mmol) v 1,4-dioxanu (11,2 ml, 1,69 mmol). Tato směs byla po dobu 10 minut pročišťována argonem a upravena methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladiem(II) a RuPhos Pd g4 (0,215 g, 0,253 mmol). Směs byla po dobu 10 min pročišťována argonem, výsledná směs byla zahřívána na 100 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována, upravena vodou, extrahována 30% iPrOH/CHCl₃ (3x), vysušena, přefiltrována a zkoncentrována a výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (2–16% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (388 mg, 0,63 mmol, výtěžek 37 %). ESI+APCI MS m/z 617,2 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl (2S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylsulfinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl (S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylthio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (388 mg, 0,566 mmol) v dichlormethanu (5 659 µl, 0,566 mmol) byla při 0 °C přidána kyselina m-chlorperbenzoová (117,6 mg, 0,680 mmol). Směs se při této teplotě míchala po dobu 90 minut. Směs byla ochlazena nasyceným Na₂S₂O₃, vodné vrstvy byly odděleny a extrahovány EtOAc (3x). Extrakty byly společně vysušeny, přefiltrovány a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–100% EA/hex) za vzniku benzyl (2S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylsulfinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (282 mg, 0,445 mmol, výtěžek 79 %).

Krok D: ((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol: K suspenzi methyl (2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-karboxylátu (3,65 g, 13,3 mmol) v tetrahydrofuranu (66,7 ml, 13,3 mmol) se při 0 °C pod dusíkem pomalu přidával borohydrid lithný (13,3 ml,

26,7 mmol). Bylo umožněno zahřátí při reakci na pokojovou teplotu a směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Reakční směs se pomalu ochladila nasyceným NH₄Cl, zředila vodou a dvakrát extrahovala EtOAc (20 ml). Spojené organické fáze byly vysušeny, přefiltrovány, zkoncentrovány a přečištěny silikagelem (0–80% EA/hex) za vzniku ((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (1,8 g, 5,87 mmol, výtěžek 44 %).

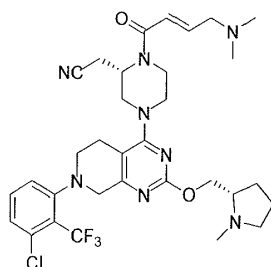
Krok E: benzyl (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát:

K roztoku (2S,4R)-1-boc-4-(terc-butyldimethylsilyloxy)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidinu (144 mg, 0,587 mmol) a benzyl (2S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(methylsulfinyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát 2,2,2-trifluoroacetátu (258 mg, 0,294 mmol) v toluenu (2 935 µl, 0,294 mmol) byl přidán t-butoxid sodný (42,3 mg, 0,440 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Směs byla promyta vodou, extrahována 30% iPrOH/CHCl₃ (3x), extrakty byly spojeny, vysušeny, přefiltrovány a zkoncentrovány. Výsledný zbytek byl přečištěn silikagelem (0–100% směs EA/hex 20 CV) za vzniku benzyl (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (57 mg, 0,070 mmol, výtěžek 23 %).

Krok F: 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl(S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (56 mg, 0,069 mmol) v THF (688 µl, 0,069 mmol) bylo přidáno palladium (29 mg, 0,028 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50% H₂O) a poté byla zavedena atmosféra H₂ pomocí vakua a následně balónkového tlaku a provádělo se míchání po dobu 6 hod. Směs byla poté zředěna MeOH a přefiltrována přes papír gF/F. Filtrát byl poté zkoncentrován za vzniku požadovaného produktu, který byl použit v nezměněném stavu.

Krok g: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((2S,4R)-4-hydroxy-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle PŘÍKLADU 384, kroků D a E s náhradou 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu za terc-butyl (2S,4R)-2-(((4-((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(5-fluor-4-(trifluormethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-4-fluorpyrrolidin-1-karboxylát v kroku D. ESI+APCI MS m/z 620,2 [M+H]⁺.

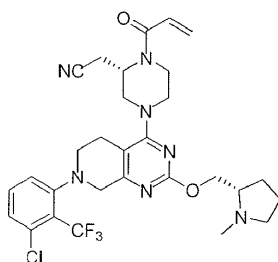
Příklad 427



2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234** s náhradou (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu za (R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v kroku A. ESI+APCI MS m/z 661,3 [M+H]⁺.

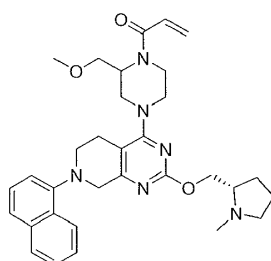
Příklad 428



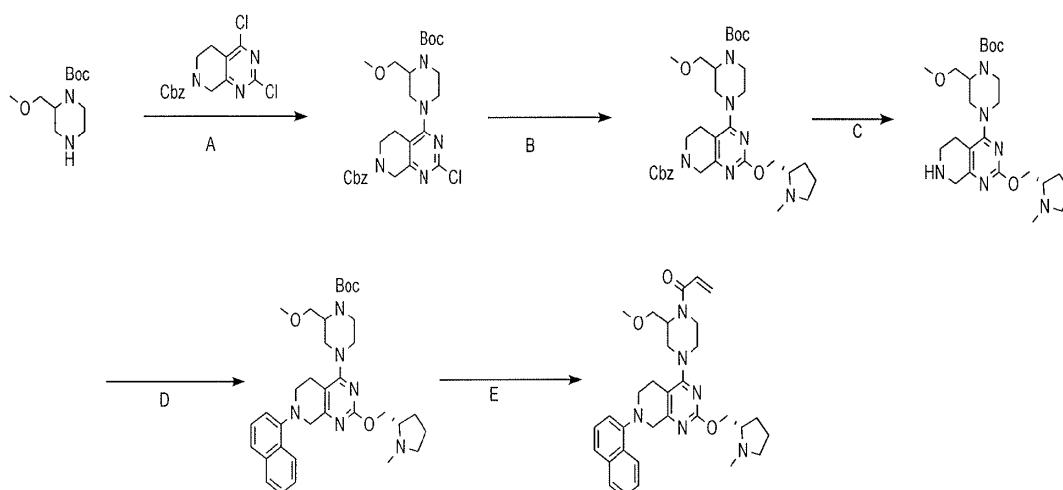
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 234**, kroků H–J s náhradou 1-brom-3-chlor-2-(trifluormethyl)benzenu za 1-bromnaftalen v kroku H a THF za MeOH v kroku I. ESI+APCI MS m/z 604,2 [M+H]⁺.

Příklad 429



1-(2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol



Krok A: benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Míchaný roztok terc-butyl-2-(methoxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,715 g, 3,10 mmol) v N,N-dimethylacetamidu (3 ml, 2,96 mmol) byl ochlazen v ledové lázni a poté byl po malých

dávkách přidáván tuhý benzyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1,00 g, 2,96 mmol) a následně byl přidán DIPEA (0,57 ml, 3,25 mmol). Výsledný roztok se zahřál na pokojovou teplotu a provádělo se míchání po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla rozdělena mezi vodu (15 ml) a MTBE (50 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (2*x 10 ml), solným roztokem (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu a použita v surovém stavu při další reakci.

Krok B: benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Směs surového benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (500 mg, 0,940 mmol), (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (216 mg, 1,88 mmol), Cs₂CO₃ (612 mg, 1,88 mmol) a dioxanu (0,5 ml) byl propláchnuta dusíkem, nádobka byla uzavřena a provádělo se míchání při 100 °C po dobu 2 hodin a poté při 120 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená a rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml). Organická vrstva byla oddělena a promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 10% směsi MeOH/DCM + 0,2% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (197 mg, 34 %). ESI+APCI MS m/z 611,4 [M+H]⁺.

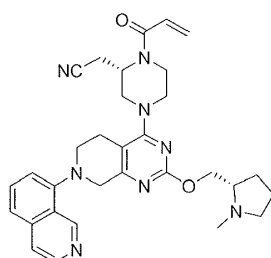
Krok C: terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl 4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(methoxymethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (197 mg, 0,323 mmol), methanolu (10 ml) a palladia na uhlíku (10 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NO/W*) byla odplyněna a míchána v atmosféře vodíku po dobu 1 hodiny. Směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené filtráty byly odpařeny ve vakuu, převedeny na azeotropní směs odpařením toluenem a vysušeny ve vysokém vakuu za vzniku produktu (150 mg, 98 %). ESI+APCI MS m/z 477,2 [M+H]⁺.

Krok D: terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-

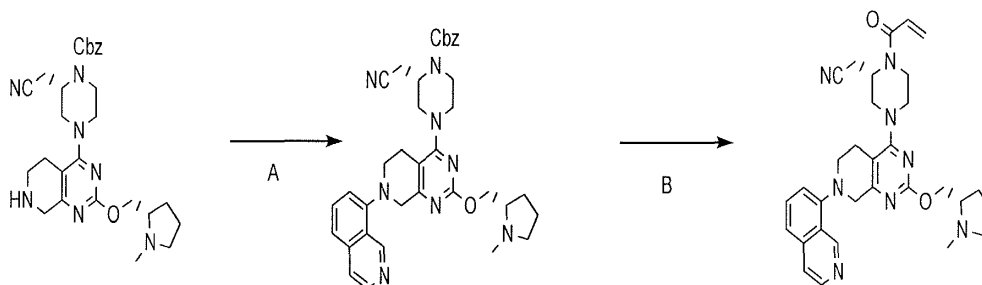
yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,315 mmol), Cs₂CO₃ (308 mg, 0,944 mmol), dioxanu (1 ml), 1-jodnaftalenu (0,0689 ml, 0,472 mmol) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifeny)(2-amino-1,1'-bifeny-2-yl)palladium(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 eq., 26,3 mg, 0,0315 mmol) byl pročištěn dusíkem, baňka byla uzavřena a reakce probíhala za míchání při 70 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (15 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 10% MeOH + 0,5% NH₄OH jako vymývacího roztoku za vzniku produktu (131 mg, 69 %). ESI+APCI MS m/z 603,3 [M+H]⁺.

Krok E: 1-(2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Terc-butyl 2-(methoxymethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (130 mg, 0,2157 mmol) byl rozpuštěn v 1M TFA/DCM a roztok byl míchán při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Roztok byl rozdělen mezi 2M Na₂CO₃ (5 ml) a DCM (15 ml), vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml) a za míchání ochlazen na -30 °C a byl přidán triethylamin (0,09018 ml, 0,6470 mmol), následovaný přidavkem akryloylchloridu (0,03504 ml, 0,4313 mmol). Po 1 minutě při -30 °C byla reakční směs ochlazena NH₄OH (0,05 ml) a odpařena ve vakuu a vysušena ve vysokém vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přefiltrován přes bavlněnou zátku a podroben chromatografii na silikagelu za použití 5 až 10% směsi MeOH/DCM + 0,25% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 429, 19,55 mg, 16 %). ESI+APCI MS m/z 557,3 [M+H]⁺.

Příklad 430



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(isochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

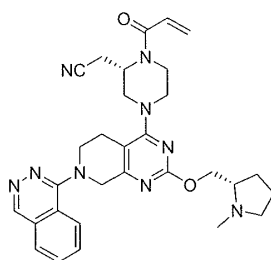


Krok A: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(isochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (125 mg, 0,247 mmol), Cs₂CO₃ (242 mg, 0,742 mmol), 8-bromchinolinu (77,2 mg, 0,371 mmol) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2-amino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 eq., 20,7 mg, 0,0247 mmol) ve 2 ml dioxanu byla pročištěna dusíkem, baňka byla uzavřena a provádělo se míchání při 80 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (100 mg, 64 %). ESI+APCI MS m/z 633,3 [M+H]⁺.

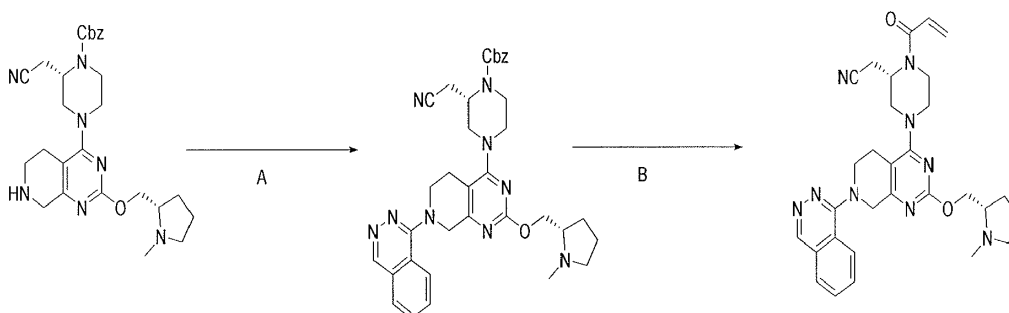
Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(isochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(isochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 0,1580 mmol) v MeOH-THF (1 : 1; 3 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (30 mg, 5 %, typ *Degussa E101 NOW*) a tato směs byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání ve vodíkové atmosféře po dobu 2 hodin. Reakce byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt EtOH (3*2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (10 ml) a roztok byl za míchání ochlazen na -30 °C. K roztoku byl přidán NEt₃ (0,14 ml)

a následně akryloylchlorid (0,02568 ml, 0,3161 mmol) a reakční směs byla míchána při -30 °C po dobu 1 minuty. Reakce byla potlačena přidávkem NH₄OH (0,05 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml), přefiltrován přes bavlněnou zátku a podroben chromatografii na silikagelu za použití 6 až 10% směsi MeOH/DCM + 0,6% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 430, 22,19 mg, 25 %). ESI+APCI MS m/z 553,3 [M+H]⁺.

Příklad 431



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(ftalazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

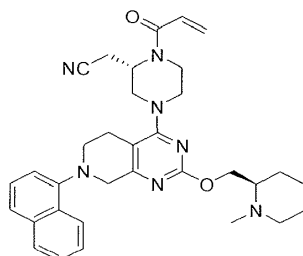


Krok A: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(ftalazin-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (101 mg, 0,200 mmol), 1-chlorftalazinu (65,8 mg, 0,400 mmol) a N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminu (0,0696 ml, 0,400 mmol) v 1,4-dioxanu (0,5 ml, 0,200 mmol) byl pročištěna dusíkem, reakční směs byla uzavřena a provádělo se míchání při 80 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla ochlazená, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 6% směsi MeOH/DCM + 0,6% NH₄OH

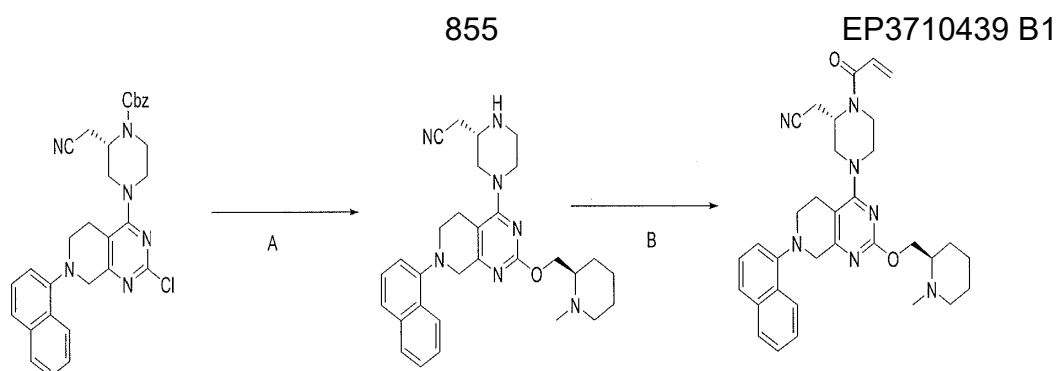
jako vymývacího rozpouštědla a byl získán produkt (53 mg, 42 %). ESI+APCI MS m/z 634,3 [M+H]⁺.

Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(ftalazin-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:
Směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(ftalazin-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (60 mg, 0,09467 mmol), methanolu (2 ml) a palladia na uhlíku (20 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NO/W*) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakční směs byla míchána ve vodíkové atmosféře po dobu 4 hodin. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (5 ml) a za míchání ochlazen na -30 °C. K roztoku byl dále přidán triethylamin (0,06598 ml, 0,4734 mmol) a následně akryloylchlorid (0,02308 ml, 0,2840 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 5 minut při -30 °C. Reakce byla potlačena přidávkem nasyceného NaHCO₃ (1 ml). Směs se zahřála na pokojovou teplotu, byla přidána voda (2 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu a zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 10% směsi MeOH + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku nečistého produktu, který byl přečištěn na přístroji gilson reverzní metodou prep HPCL s vyluhováním 5 až 95% acetonitrem ve vodě + 0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly rozděleny mezi DCM a nasycený Na₂CO₃ a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 431, 1,1 mg, 2 %). ESI+APCI MS m/z 554,2 [M+H]⁺.

Příklad 432



2-((R)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

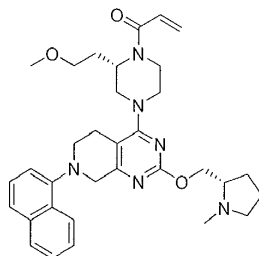


Krok A: 2-((S)-4-(2-(((R)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Směs benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 0,452 mmol), (R)-(1-methylpiperidin-2-yl)methanolu (175 mg, 1,36 mmol) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (19,2 mg, 0,0226 mmol) v 1,4-dioxanu (2 ml) byla pročištěna dusíkem a míchána při 80 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená, rozdělena mezi MTBE (20 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v MeOH (5 ml) a následně bylo přidáno palladium na uhlíku (70 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*). Reakční směs byla odplyněna ve vakuu, doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání v atmosféře H₂ po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml) a zkoncentrován ve vakuu za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 512,3 [M+H]⁺.

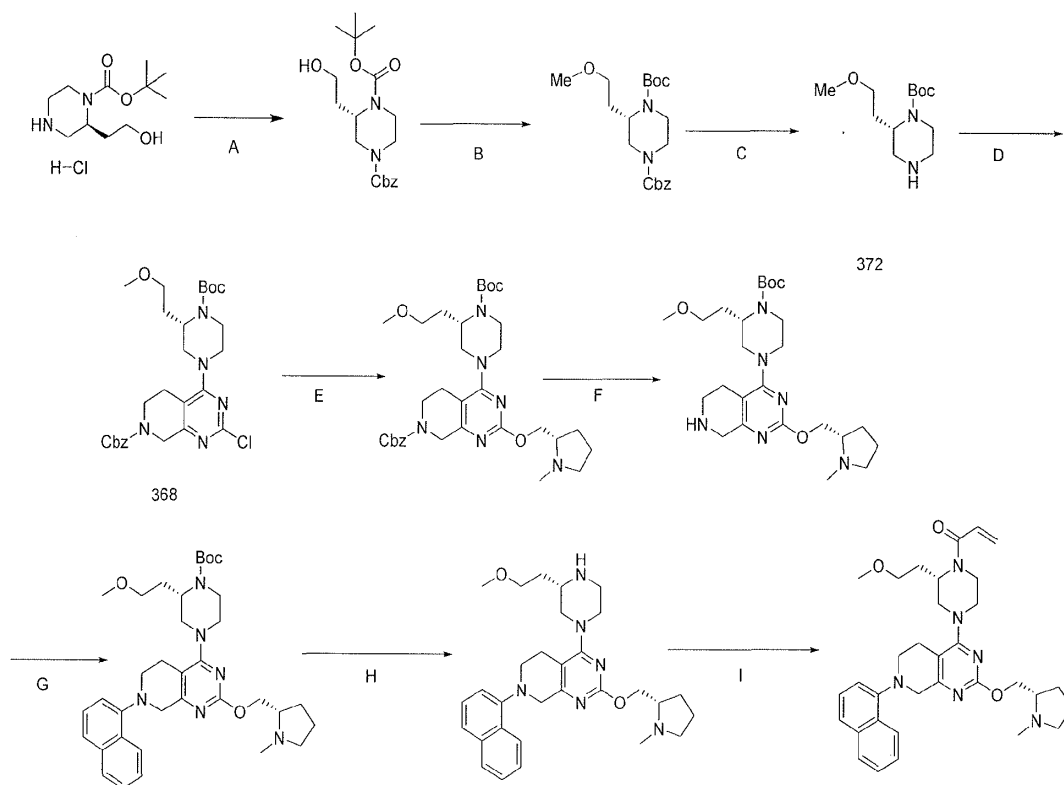
Krok B: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Surový 2-((S)-4-(2-(((R)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (292 mg, 0,57068 mmol) byl rozpuštěn v DCM (10 ml), následně byl přidán triethylamin (238,63 µl, 1,7120 mmol) a tento roztok byl ochlazen na -30 °C. K reakci byl dále po kapkách přidán akryloylchlorid (92,728 µl, 1,1414 mmol) a směs byla míchána při -30 °C po dobu 10 minut. Poté byl přidán EtOH (0,1 ml) a reakční směs byla zahřívána na 0 °C. Směs byla podrobena chromatografii přímo na oxidu křemičitém za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH/DCM jako vymývacího rozpouštědla a následně byl

materiál přečištěn za stejných podmínek vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 432, 107,47 mg, 33 %). ESI+APCI MS m/z 566,3 [M+H]⁺.

Příklad 433



1-((S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-ol



Krok A: 4-benzyl 1-(terc-butyl) (S)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: K tuhé látce (S)-terc-butyl-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-karboxylátu hydrochloridu (500 mg, 1,874 mmol) a NaHCO₃ (629,8 mg, 7,497 mmol) byly přidány EtOAc a voda (po 10 ml) a tato směs byla ochlazená na 0 °C, následně byl po kapkách přidán benzykarbonochloridát (0,4013 ml, 2,811 mmol) a reakční směs byla míchána

přes noc při zahřívání na pokojovou teplotu. Poté byly vrstvy odděleny a organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl následně podroben chromatografii na silikagelu za použití 20 až 40% směsi EtOAc/hexanu jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (578 mg, 85 %). ESI+APCI MS m/z 256,2 [M-Boc+H]⁺.

Krok B: 4-benzyl-1-(terc-butyl) (S)-2-(2-methoxyethyl)piperazin-1,4-dikarboxylát: Míchaný roztok 4-benzyl 1-(terc-butyl) (S)-2-(2-hydroxyethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (270 mg, 0,741 mmol) v N,N-dimethylformamidu (3 ml, 0,741 mmol) pod N₂ byl ochlazen na -20 °C, následně byl v jedné tabletě přidán hydrid sodný (44,4 mg, 1,11 mmol). K reakci byl dále přidán jodmethan (0,138 ml, 2,22 mmol) a reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu po dobu 1 hodiny a dále míchána po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Reakce byla potlačena přidáním ledu (~ 5 g) a směs byla rozdělena mezi MTBE (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu při další reakci (252 mg, 90 %). ESI+APCI MS m/z 279,1 [M-Boc+H]⁺.

Krok C: terc-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)piperazin-1-karboxylát: Ke směsi 4-benzyl 1-(terc-butyl) (S)-2-(2-methoxyethyl)piperazin-1,4-dikarboxylátu (252 mg, 0,666 mmol) v methanolu (5 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (50 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*) a reakce byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a provádělo se míchání ve vodíkové atmosféře po dobu 3 hodin. Suspenze byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a vysušeny ve vysokém vakuu za vzniku produktu (140 mg, 86 %). ESI+APCI MS m/z 245,2 [M+H]⁺.

Krok D: benzyl (S)-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Roztok surového terc-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 0,573 mmol) a N,N-dimethylacetamidu (0,5 ml, 0,573 mmol) byl ochlazen na 0 °C a v jedné tabletě byl přidán benzyl-2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylát (194 mg, 0,573 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc, poté následoval přídavek N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminu (0,150 ml, 0,859 mmol) a reakce probíhala za míchání při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla rozdělena mezi MTBE (20 ml)

a nasycený NaHCO₃ (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 2% směsi MeOH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (190 mg, 61 %).

Krok E: benzyl 4-((S)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: směs benzyl (S)-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (190 mg, 0,348 %), (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (120 mg, 1,04 mmol), Cs₂CO₃ (340 mg, 1,04 mmol) a 1,4-dioxanu (0,5 ml) byla zahřívána na 120 °C po dobu 20 hodin v atmosféře N₂. Reakce byla ochlazená, zředěna EtOAc (3 ml), přefiltrována přes Celit a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 8% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (77 mg, 35 %). ESI+APCI MS m/z 625,3 [M+H]⁺.

Krok F: terc-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Ke směsi benzyl 4-((S)-4-(terc-butoxykarbonyl)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (77 mg, 0,12 mmol) v methanolu (5 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (20 mg, 5 %, typ *Degussa E101 NO/W*) a tato suspenze byla odplyněna ve vakuu a zpětně doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání ve vodíkové atmosféře přes noc. Suspenze byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a převedeny na azeotropní směs toluenem (2 x 2 ml) za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 491,3 [M+H]⁺.

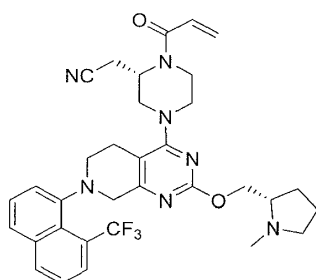
Krok g: terc-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs surového terc-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (60 mg, 0,122 mmol), Cs₂CO₃ (120 mg, 0,367 mmol), dioxanu (2 ml), 1-jodnaftalenu (0,0268 ml, 0,183 mmol) (1,5 eq.) a methansulfonát(2-

dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)(2-amino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 eq., 10,2 mg, 0,0122 mmol) byl pročištěn dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH/DCM + 0,5% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla a byl získán produkt (56 mg, 74 %). ESI+APCI MS m/z 617,4 [M+H]⁺.

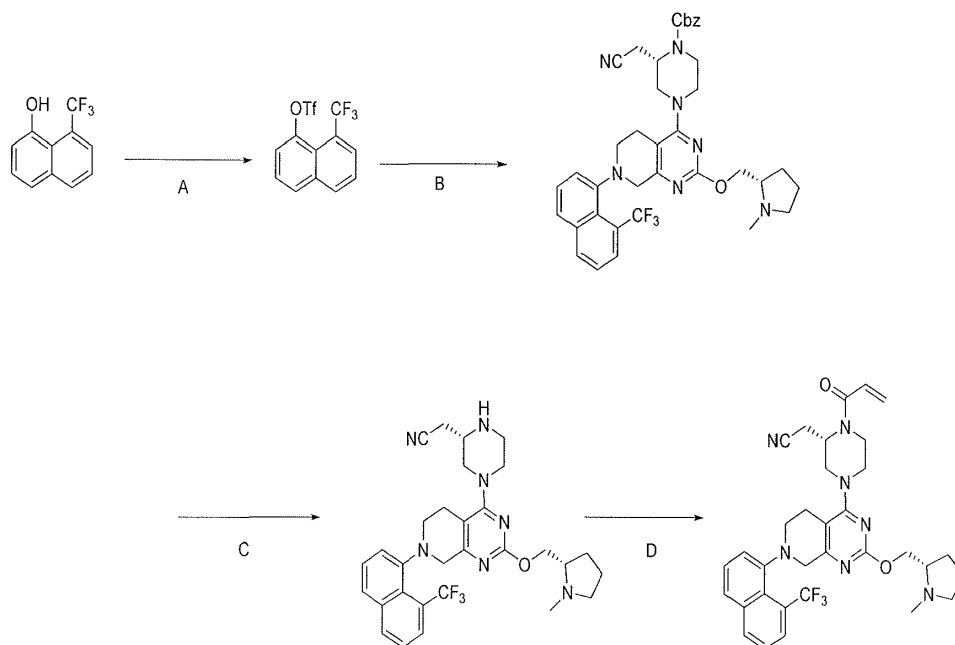
Krok H: 4-((S)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin: K tuhému *tert*-butyl (S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (56 mg, 0,091 mmol) byl přidán chlorovodík (0,5 ml, 2,0 mmol) a reakce probíhala za míchání při 0 °C, poté bylo provedeno zahřívání na pokojovou teplotu po dobu 15 minut, kdy se vytvořila tuhá látka. Organické látky byly dekantovány a tuhé látky byly rozděleny mezi DCM (12 ml) a 2M Na₂CO₃ (1 ml) a vrstvy odděleny. Organická vrstva byla vysušena nad K₂CO₃ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku surového produktu. ESI+APCI MS m/z 517,3 [M+H]⁺.

Krok I: 1-((S)-2-(2-methoxyethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on. Surový 4-((S)-3-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin (39 mg, 0,07548 mmol) byl rozpuštěn v DCM (10 ml), následně byl přidán triethylamin (31,56 µl, 0,2264 mmol) a roztok byl ochlazen na -40 °C a míchán po dobu 5 minut, poté byl po kapkách přidán akryloylchlorid (12,26 µl, 0,1510 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě -30 °C po dobu 10 minut, poté byl přidán MeOH (0,05 ml). Směs se zahřála na 0 °C a organické látky byly promyty 0,5M Na₂CO₃. Organická vrstva byla odpařena ve vakuu a podrobena chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 433, 25,45 mg, 59 %). ESI+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

Příklad 434



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl trifluormethansulfonát: K míchanému roztoku 8-(trifluormethyl)naftalen-1-olu (500 mg, 2,36 mmol) v DCM (10 ml) byl při 0 °C přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (616 µl, 3,53 mmol) a následně byl po kapkách přidán trifluormethansulfonanhydrid (475 µl, 2,83 mmol) a reakční směs se míchala 1 hodinu při zahřívání na pokojovou teplotu. Reakce byla dále zředěna hexanem (20 ml) a MTBE (5 ml) a organické látky byly promyty nasyceným NaHCO₃, vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v 10% směsi EtOAc/10% DCM v hexanu a materiál byl přefiltrován přes silikagelovou zátku. Organické látky byly zkoncentrovány a podrobeny chromatografii na silikagelu za použití 5 až 10% směsi EtOAc/hexanu jako vymývacího

rozpouštědla za vzniku nečistého materiálu. Tuhá látka byla nakonec vykrytalizována z hexanu a promyta malým množstvím studeného hexanu za vzniku produktu (482 mg, 59 %).

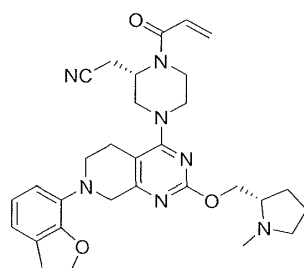
Krok B: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs surového benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,38 mmol), Cs₂CO₃ (1 353 mg, 4,15 mmol), toluenu (7 ml), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2-amino-1,1'-bifenyl-2-yl) palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq., 116 mg, 0,138 mmol) a 8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl trifluormethanesulfonátu (715 mg, 2,08 mmol) byl pročištěn dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (50 ml) a vodu (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (86 mg, 9 %). ESI+APCI MS m/z 700,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (86 mg, 0,123 mmol), methanolu (3 ml, 74,2 mmol) a palladia na uhlíku (30 mg, 5 %, typ Degussa E101 NO/W) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání v atmosféře H₂ po dobu 1 hodiny. Reakce byla následně přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu za vzniku surového produktu (60 mg, 86 %).

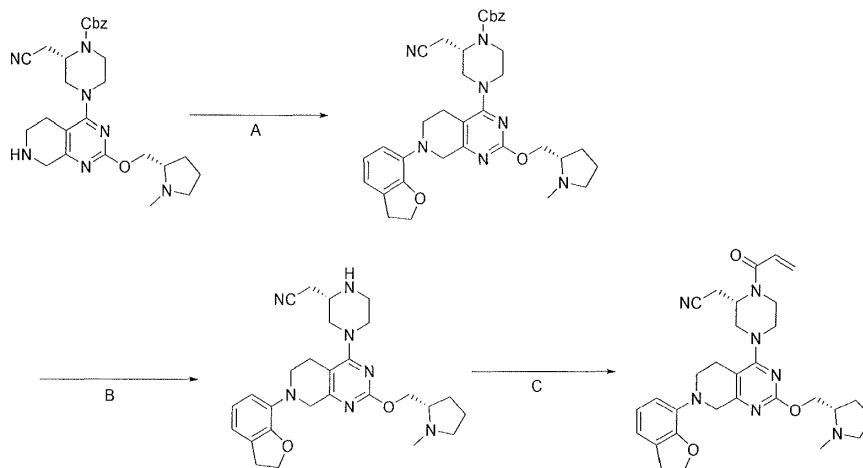
Krok D: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluormethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (50 mg, 0,08839 mmol) byl rozpuštěn v DCM (10 ml), následně byl přidán

triethylamin (36,96 μ l, 0,2652 mmol) a roztok byl ochlazen na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchán po dobu 5 minut, poté byl po kapkách přidán akryloylchlorid (14,36 μ l, 0,1768 mmol). Reakční směs byla míchána při teplotě $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 10 minut, poté bylo přidáno 0,01 ml akryloylchloridu. Dále byl k reakční směsi přidán MeOH (0,05 ml) a směs byla zahřáta na $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce byla následně promyta 0,5M Na_2CO_3 a organické látky byly odděleny. Organické látky byly odpařeny ve vakuu a podrobeny chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH_4OH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 434, 39 mg, 71 %).

Příklad 435



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 0,396 mmol), Cs_2CO_3 (387 mg, 1,19 mmol),

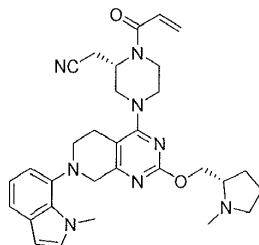
dioxanu (0,5 ml), 7-brom-2,3-dihydrobenzofuranu (118 mg, 0,593 mmol, 1,5 eq.) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq., 33,7 mg, 0,0396 mmol) byla pročištěna dusíkem, reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a poté byly vrstvy odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (97 mg, 39 %). ESI+APCI MS m/z 624,3 [M+H]⁺.

Krok B: 2-((S)-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (97 mg, 0,16 mmol), methanolu (4 ml), THF (4 ml) a palladia na uhlíku (30 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakční směs byla míchána ve vodíkové atmosféře přes noc. Zbytek byl přefiltrován přes Celit (1 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu za vzniku surového produktu. ESI+APCI MS m/z 490,3 [M+H]⁺.

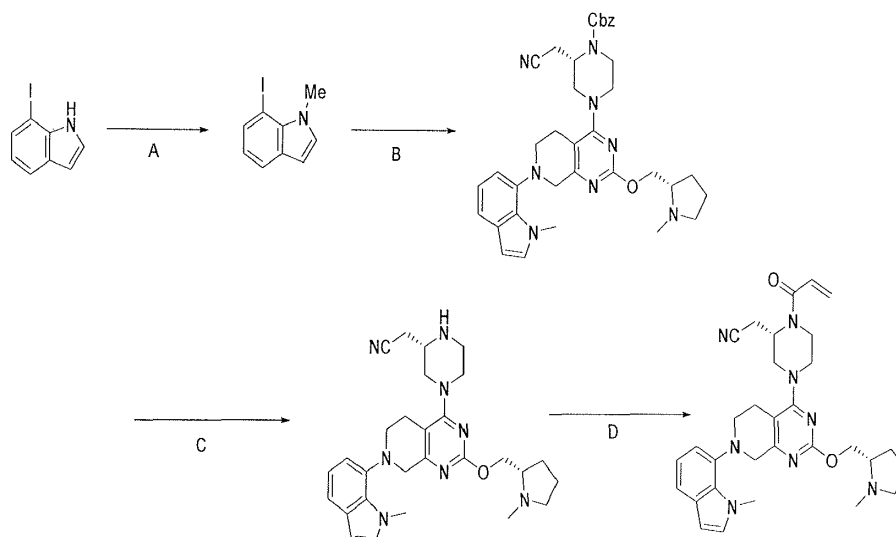
Krok C: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok 2-((S)-4-(7-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (69 mg, 0,1409 mmol) v DCM (5 ml) byl za míchání ochlazen na -30 °C. Byl přidán triethylamin (58,93 µl, 0,4228 mmol) a následně akryloylchlorid (22,90 µl, 0,2818 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 5 minut při -30 °C. Reakce byla následně potlačena přidávkem MeOH (0,05 ml) a reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu. Organické látky byly promyty 0,5M Na₂CO₃ (4 ml), vysušeny nad K₂CO₃ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH jako

vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 435, 45,85 mg, 60 %). ESI+APCI MS m/z 544,3 $[M+H]^+$.

Příklad 436



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 7-jodo-1-methyl-1H-indol: Míchaný roztok 7-jodo-1H-indolu (4,11 ml, 2,06 mmol) v N,N-dimethylformamidu (4 ml, 51,9 mmol) byl ochlazen na -20 °C a po malých dávkách byl přidáván hydrid sodný (123 mg, 3,09 mmol), následovaný přidavkem jodmethanu (0,256 ml, 4,11 mmol) a tato směs byla zahřívána na pokojovou teplotu po dobu 2 hodin. Směs byla rozdělena mezi MTBE (40 ml) a směs ledu a vody (20 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou (2 x 20 ml), solným roztokem (10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Tuhá látka byla promyta MTBE (1 ml). Tuhá látka byla rekrystalizována z MTBE za vzniku produktu (0,31 g, 59 %).

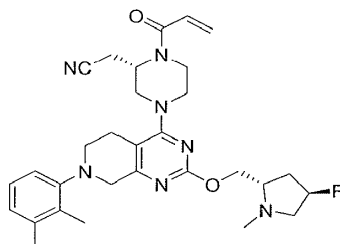
Krok B: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 0,396 mmol), Cs₂CO₃ (387 mg, 1,19 mmol), dioxanu (0,5 ml), 7-jodo-1-methyl-1H-indolu (153 mg, 0,593 mmol) (1,5 eq.) a methansulfonát (2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq., 33,7 mg, 0,0396 mmol) byla pročištěna dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 90 °C po dobu 5 hodin a poté přes noc při 80 °C. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (65 mg, 26 %). ESI+APCI MS m/z 635,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Směs benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (65 mg, 0,10 mmol), methanolu (6 ml) a palladia na uhlíku (30 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*) byla odplyněna pomocí vakua a zpětně doplněna vodíkem a směs byla míchána ve vodíkové atmosféře přes noc. Suspenze byla přefiltrována přes Celit (1 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu za vzniku surového produktu. ESI+APCI MS m/z 501,3 [M+H]⁺.

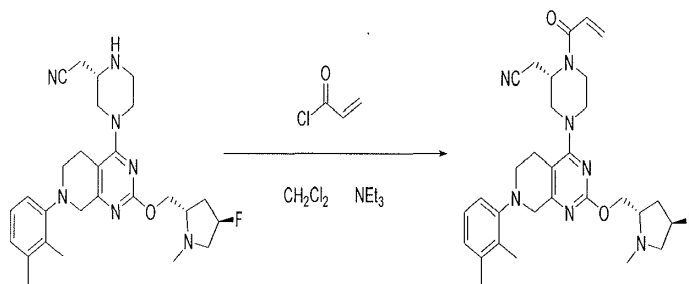
Krok D: 2-(((S)-1-akryloyl-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok 2-(((S)-4-(7-(1-methyl-1H-indol-7-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (51 mg, 0,1019 mmol) v DCM (5 ml) byl za míchání ochlazen na -30 °C, následovalo přidání triethylaminu (42,60 µl, 0,3056 mmol) a akryloylchloridu (16,55 µl, 0,2037 mmol). Po míchání po dobu 5 minut při -30 °C byla

reakční směs ochlazena MeOH (0,05 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu. Organické látky byly promyty 0,5M Na₂CO₃ (4 ml), vysušeny nad K₂CO₃ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 436, 36 mg, 64 %). ESI+APCI MS m/z 555,3 [M+H]⁺.

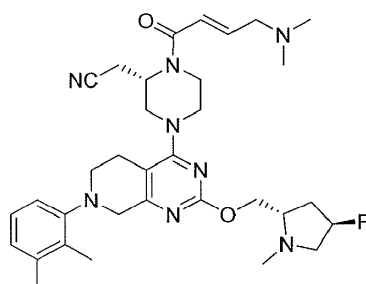
Příklad 437



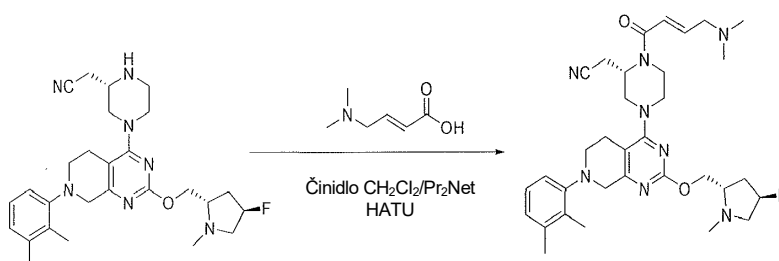
2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Roztok 2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (50 mg, 0,1013 mmol) v DCM (5 ml) byl ochlazen na -30 °C a následovalo přidání triethylaminu (42,35 µl, 0,3039 mmol) a akryloylchloridu (16,46 µl, 0,2026 mmol). Po 5 minutách míchání při -30 °C byla reakční směs ochlazena MeOH (0,05 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu. Organické látky byly promyty 0,5M Na₂CO₃ (4 ml), vysušeny nad K₂CO₃ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 437, 34 mg, 61 %). ESI+APCI MS m/z 548,3 [M+H]⁺.

Příklad 438

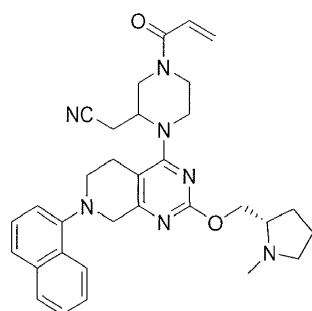
2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



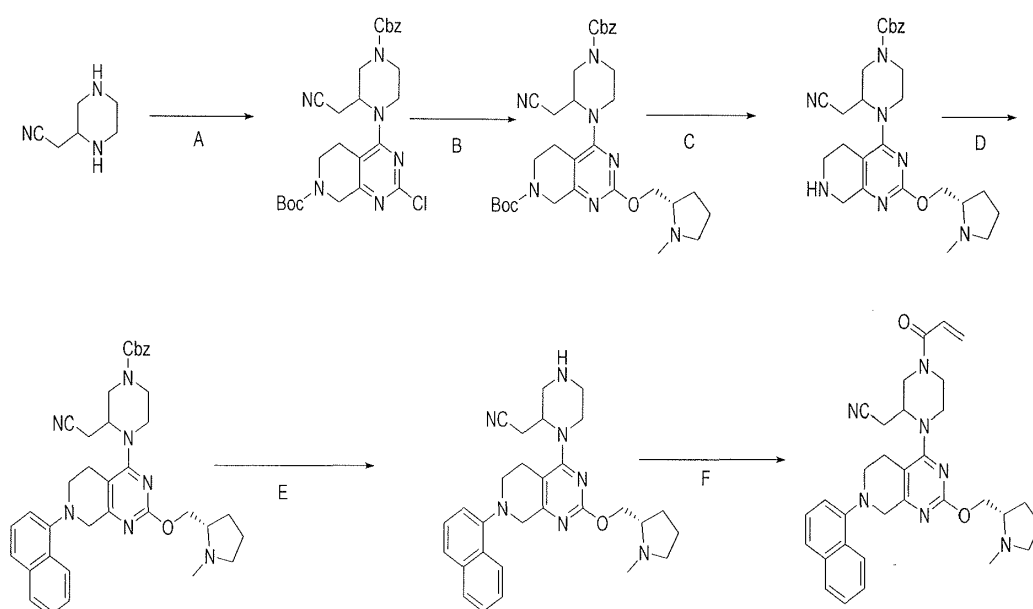
Krok

A: 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k míchanému roztoku 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((2S,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (50 mg, 0,1013 mmol) v DCM (1 ml) byla přidána kyselina (2E)-4-(dimethylamino)but-2-enoová (26,17 mg, 0,2026 mmol), N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,03529 ml, 0,2026 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorofosfát (57,77 mg, 0,1519 mmol) a tato reakční směs se míchala při pokojové teplotě po dobu 4 hodin. Poté byla přidána voda (1 ml) a reakční směs se míchala 5 minut. Směs byla rozdělena mezi EtOAc (10 ml) a nasycený NaHCO₃ (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta NaHCO₃, solným roztokem, vysušena nad K₂CO₃ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 438, 45 mg, 74 %). ESI+APCI MS m/z 605,3 [M+H]⁺.

Příklad 439



2-(4-akryloyl-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Míchaný roztok 2-(piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,2 g, 1,278 mmol) ve směsi DCM (20 ml) a iPrOH (10 ml) byl ochlazen na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a po kapkách byl přidán benzylnitrilchloridát (0,2190 ml, 1,534 mmol) a reakce probíhala za míchání po dobu 1 hodiny při zahřátí na pokojovou teplotu. Organické látky byly odpařeny za pomalého proudění N_2 . Zbytek byl rozpuštěn v N,N-dimethylacetamidu (1 ml, 1,278 mmol) a následně byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,3340 ml, 1,917 mmol) a terc-butyl-2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (0,3888 g, 1,278 mmol). Reakční směs byla zahřívána na $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 2 hodin a následně míchána při pokojové teplotě po dobu 4 dnů. Reakce byla rozdělena mezi vodu (5 ml) a MTBE (20 ml)

a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 40 až 100% směsi EtOAc/hexanu jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (134 mg, 20 %). ESI+APCI MS m/z 527,2 [M+H]⁺.

Krok B: terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: směs terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (134 mg, 0,254 mmol), Cs₂CO₃ (249 mg, 0,763 mmol), methansulfonát (2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (21,6 mg, 0,0254 mmol), (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (146 mg, 1,27 mmol) a 1,4-dioxanu (2 ml, 0,254 mmol) byl pročištěn N₂, reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty solným roztokem (5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH + 0,4% NH₄OH/DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (60 mg, 39 %). ESI+APCI MS m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 3-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Čistý (terc-butyl 4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (60 mg, 0,09905 mmol)) byl zředěn DCM (0,2 ml). Reakce byla ochlazena na 0 °C a za míchání byla přidána 4M HCl v dioxanu (0,50 ml, 20 eq.). Reakční směs byla zahřívána na pokojovou teplotu a ponechána přes noc v chladničce, kde se vysrážela tuhá látka. Kapalná fáze byla dekantována a tuhá látka rozdělena mezi DCM (10 ml) a 2M Na₂CO₃ (0,5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly vysušeny nad K₂CO₃ a odpařeny za průtoku N₂. Produkt byl použit v surovém stavu při další reakci.

Krok D: benzyl 3-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs surového benzyl 3-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu

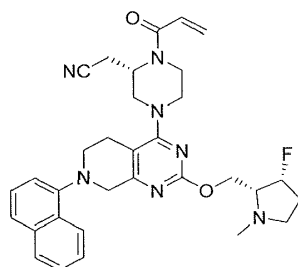
(50 mg, 0,0989 mmol), Cs₂CO₃ (96,7 mg, 0,297 mmol), dioxanu (0,5 ml), 1-jodnaftalenu (37,7 mg, 0,148 mmol, 1,5 eq.) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq., 8,42 mg, 0,00989 mmol) byl pročištěn dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla ochlazena a rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na oxidu křemičitém za použití 4% směsi MeOH/DCM +0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku nečistého produktu, který byl přečištěn metodou reverzní chromatografie prep HPLC s vyluhováním 5 až 95% MeCN/vody + 0,1% TFA (první vyluhovaná sloučenina). Cílové frakce byly zředěny 2M Na₂CO₃ a vodný roztok byl později extrahován DCM (3 x 20 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (15 ml), vysušeny nad K₂CO₃ a odpařeny ve vakuu za vzniku produktu (26 mg, 42 %). ESI+APCI MS m/z 632,3 [M+H]⁺.

Krok E: 2-(1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: směs benzyl 3-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (26 mg, 0,041 mmol), methanolu (2 ml) a palladia na uhlíku (10 mg, 5 %, typ *Degussa E101 NOW*) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání ve vodíkové atmosféře po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 498,3 [M+H]⁺.

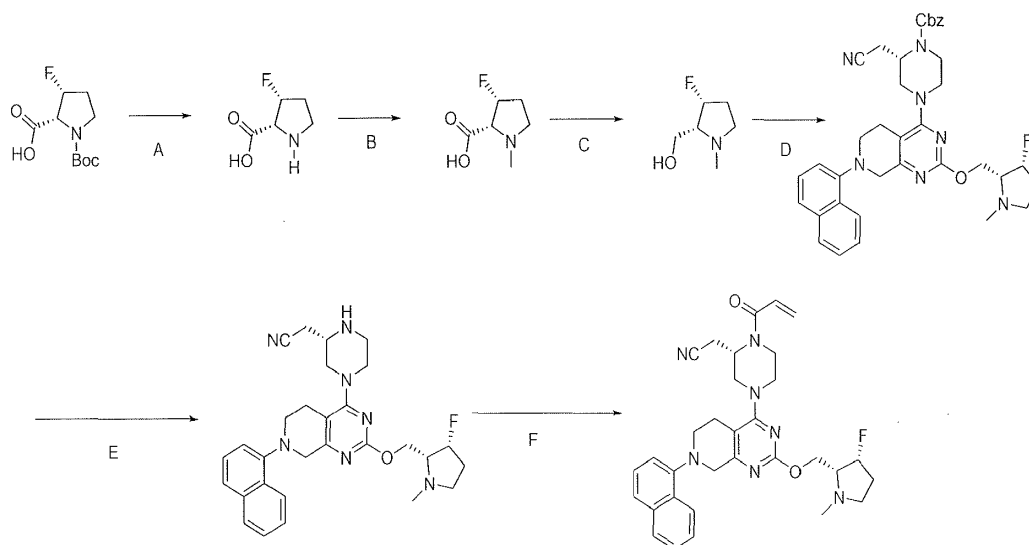
Krok F: 2-(4-akryloyl-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok 2-(1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (15 mg, 0,03014 mmol) v DCM (5 ml) byl za míchání ochlazen na -30 °C, následovalo přidání triethylaminu (12,60 µl, 0,09043 mmol) a akryloylchloridu (4,898 µl, 0,06028 mmol). Po 5 minutách míchání při -30 °C byla reakční směs ochlazena přidávkem MeOH

(0,05 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu. Organické látky byly promyty 0,5M Na_2CO_3 (4 ml), vysušeny nad Na_2CO_3 a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH + 0,4% NH_4OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 439, 8,43 mg, 51 %). ESI+APCI MS m/z 552,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 440



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: (2R,3R)-3-fluoropyrrolidin-2-karboxylová kyselina: K tuhé (2R, 3R)-1-boc-3-fluoropyrrolidin-karboxylové kyselině (400 mg, 1,71 mmol) byl po kapkách přidán 4M chlorovodík (2 144 μl , 8,57 mmol) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, následně byl přidán tuhý NaHCO_3 (173 mg, 2,06 mmol) a methanol (1 715 μl , 1,71 mmol) a tato suspenze byla míchána při pokojové teplotě přes noc. Ke směsi byla přidána další dávka MeOH (10 ml) a reakční směs byla míchána po dobu 30 minut a podrobená

ultrazvuku, dokud nedošlo k úplnému rozptýlení polotuhých látek. Tato suspenze byla použita v surovém stavu při další reakci.

Krok B: (2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-karboxylová kyselina:

K míchané suspenzi surové (2R,3R)-3-fluorpyrrolidin-2-karboxylové kyseliny (228 mg, 1,71 mmol) v MeOH (12 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (30 mg, 5 %, typ Degussa E101 NO/W), následně byl přidán vodný formaldehyd (159 μ l, 2,14 mmol) a reakční směs byla odplyněna vodíkem a míchána pod vodíkem přes noc. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu. Polotuhá látka byla zachycena v dioxanu a odpařena pod N₂ během víkendu. Produkt byl použit v surovém stavu při další reakci.

Krok C: ((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol: Míchaná

suspenze surové kyseliny 1-boc-2-(S)-pyrrolidindikarboxylové, 3-(R)-fluor- (252 mg, 1,71 mmol) v THF pod dusíkem byla ochlazena na 0 °C, následně byl po kapkách přidán 2,4M hydrid hlinito-lithný (0,999 ml, 2,40 mmol) a reakce probíhala za míchání 30 minut při zahřátí na pokojovou teplotu. Reakční směs byla vystavena ultrazvuku a následně byla přidána další dávka hydridu lithia a hliníku v THF (0,999 ml, 2,40 mmol) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě. Suspenze byla ochlazena na 0 °C a ochlazena postupným přidáním vody (0,18 ml), 15% NaOH (0,18 ml) a vody (0,54 ml). Suspenze byla zředěna etherem (20 ml) a sraženina byla oddělena. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit a tento Celit byl promyt etherem (3 x 3 ml). Ke sloučeným organickým látkám byla přidána směs 4M HCl/dioxanu (0,45 ml, 1,1 eq.). Směs se z bezbarvé suspenze změnila v načervenalou sraženinu. Roztok plovoucí na povrchu byl odpařen ve vakuu. Zbytek červené tuhé látky byl extrahován minimálním množstvím vody, přefiltrován přes bavlněnou zátka a bavlněná zátka byla promyta malým množstvím vody. Spojený vodný roztok byl nasycen KOH a extrahován etherem (3 x 7 ml). Spojené extrakty byly vysušeny nad NaOH a částečně odpařeny pod dusíkem za vzniku produktu ve formě roztoku v éteru (340 mg jako 40% roztok v éteru, 60 %)

Krok D: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-

methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

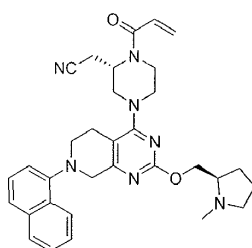
d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-

5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,2712 mmol), Cs₂CO₃ (265,1 mg, 0,8137 mmol), 1,4-dioxanu (1 ml), methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (23,09 mg, 0,02712 mmol) a RuPhos (9,492 mg, 0,02034 mmol) byla odplyněna dusíkem a míchána při 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazena a rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 3% směsi MeOH + 0,3% NH₄OH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (108 mg, 61 %). ESI+APCI MS m/z 650,3 [M+H]⁺.

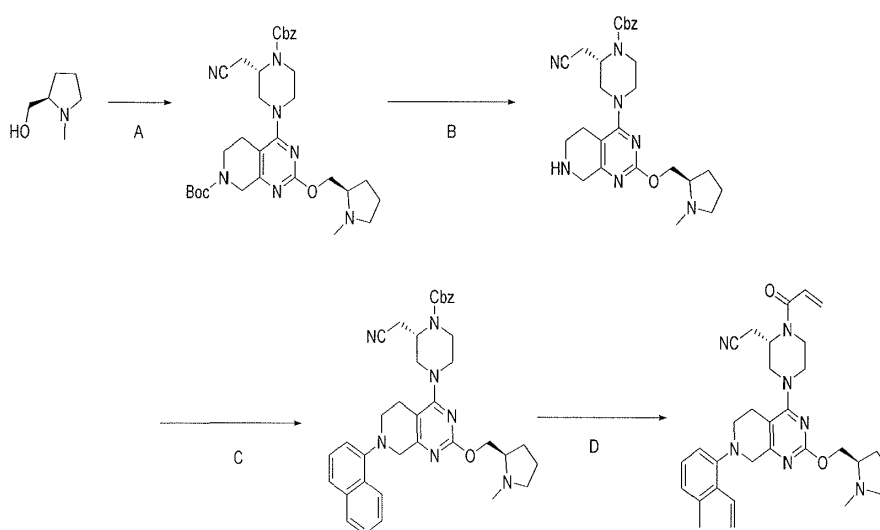
Krok E: 2-((S)-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: směs benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (108 mg, 0,166 mmol), methanolu (5 ml) a palladia na uhlíku (35 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakční směs byla míchána ve vodíkové atmosféře po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 3 ml). Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu za vzniku surového produktu, který byl použit při další reakci.

Krok F: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Roztok 2-((S)-4-(2-(((2R,3R)-3-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (78 mg, 0,1513 mmol) v DCM (5 ml) byl ochlazen na -30 °C, následovalo přidání triethylaminu (63,25 µl, 0,4538 mmol) a akryloylchloridu (24,58 µl, 0,3025 mmol). Po 5 minutách míchání při -30 °C byla reakční směs ochlazena MeOH (0,05 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu. Směs byla promyta 0,5M Na₂CO₃ (4 ml), vysušena nad Na₂CO₃ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 10% MeOH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 440, 63 mg, 73 %). ESI+APCI MS m/z 570,3 [M+H]⁺.

Příklad 441



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát. Směs terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (500 mg, 0,949 mmol), (D)-(R)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (328 mg, 2,85 mmol) (3 eq.), Cs₂CO₃ (927 mg, 2,85 mmol), dioxanu (1 ml) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2-amino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 eq., 79,3 mg, 0,0949 mmol) byla pročištěna dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 70 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4 až 10% směsi MeOH + 0,5% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (150 mg, 26 %). ESI+APCI MS m/z 606,3 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-

yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát:

Roztok terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (296 mg, 0,489 mmol) v DCM (2,5 ml) byl ochlazen na suchém ledu, následoval přidavek 4M HCl v dioxanu (1,2 ml) a reakce probíhala za míchání po dobu 3 hodin při zahřívání na pokojovou teplotu, kdy došlo k vytvoření sraženiny. Kapalná vrstva byla dekantována a sraženina byla promyta DCM (2 ml). Tuhá látka byla poté míchána se směsí DCM (20 ml) a 2M Na₂CO₃ (3 ml) po dobu 1 hodiny. Vrstvy byly odděleny a organické látky byly vysušeny nad Na₂CO₃, přefiltrovány a odpařeny ve vakuu. Materiál byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 506,3 [M+H]⁺.

Krok C: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-

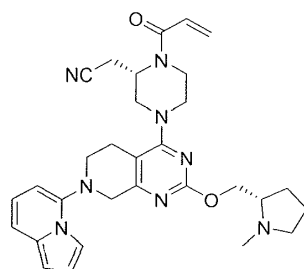
yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs surového benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (247 mg, 0,489 mmol), Cs₂CO₃ (477 mg, 1,47 mmol), dioxanu (2 ml), 1-jodnaftalenu (107 µl, 0,733 mmol, 1,5 eq.) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2-amino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G3, 0,1 eq., 40,9 mg, 0,0489 mmol) byl pročištěn dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C přes noc. Reakční směs byla ochlazená, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 5% směsi MeOH/DCM + 0,25% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (216 mg, 70%). ESI+APCI MS m/z 632,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-

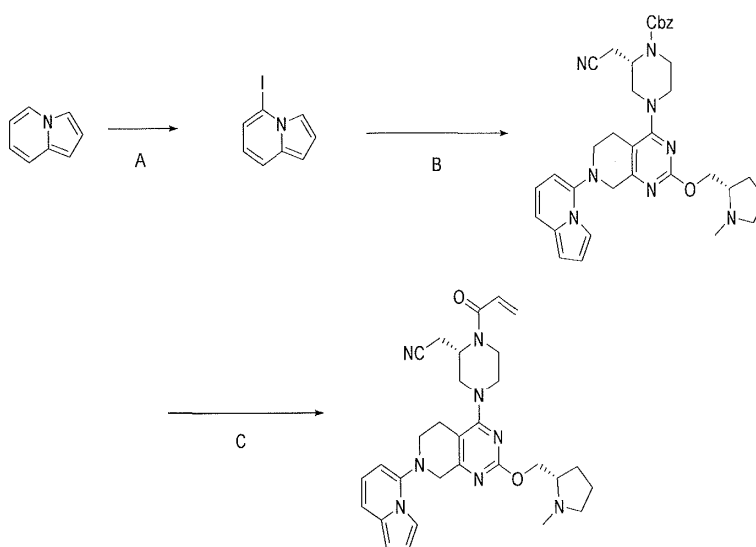
(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: k míchanému roztoku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (216 mg, 0,3419 mmol) v MeOH-THF (1 : 1, 3 ml) bylo přidáno palladium na uhlíku (50 mg, 5 %, typ *Degussa E101 NO/W*) a směs byla odplyněna ve vakuu,

doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání ve vodíkové atmosféře po dobu 4 hodin. Reakční směs byla přefiltrována přes Celit (2 ml) a tento Celit byl promyt EtOH (3 x 2 ml). Spojené organické látky byly odpařeny in vacuo a zbytek byl rozpuštěn v DCM (10 ml). Roztok byl za míchání ochlazen na $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$, následovalo přidání NEt_3 (0,28 ml, 1,71 mmol), akryloylchloridu (0,08333 ml, 1,026 mmol) a reakce probíhala za míchání při $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 1 minuty. Reakce byla potlačena přidavkem NH_4OH (0,05 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu. Roztok byl odpařen ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn v DCM (10 ml), přefiltrován přes bavlněnou zátku a podroben chromatografii na silikagelu za použití 5 až 10% směsi MeOH + 0,25% NH_4OH v DCM jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 441, 109 mg, 58 %). ESI+APCI MS m/z 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 442



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 5-jodindolizin: K míchanému roztoku indolizinu (5,69 ml, 1,71 mmol) a N1,N1,N2,N2-tetramethylethan-1,2-diaminu (0,282 ml, 1,88 mmol)

v bezvodém tetrahydrofuranu (5,7 ml, 1,71 mmol) ochlazeném na -80 °C byl po kapkách přidán roztok butyllithia (120 mg, 1,88 mmol). Reakční směs byla zahřáta na -20 °C a udržována při -20 °C po dobu 2 hodin. Směs byla ochlazena na -80 °C a byl přidán roztok jódu (433 mg, 1,71 mmol) v suchém THF (3 ml). Reakční směs byla zahřáta na pokojovou teplotu a upravena nasyceným roztokem chloridu amonného. Organická vrstva byla oddělena a vodná vrstva byla extrahována hexanem. Spojené organické látky byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Surový produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití hexanu jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (216 mg).

Krok B: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: směs surového benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 0,198 mmol), Cs₂CO₃ (193 mg, 0,593 mmol), dioxanu (0,5 ml), 5-jodindolizinu (72,1 mg, 0,297 mmol) (1,5 eq.) a methansulfonát(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-*i*-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq., 16,8 mg, 0,0198 mmol) byla pročištěna dusíkem a reakční směs byla uzavřena a míchána při 80 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs byla ochlazena, rozdělena mezi EtOAc (20 ml) a vodu (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH/DCM + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku produktu (74 mg, 60 %). ESI+APCI MS m/z 621,3 [M+H]⁺.

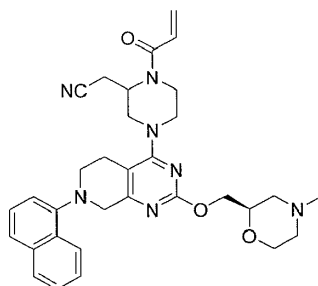
Krok C: 2-(((S)-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: směs benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (74 mg, 0,12 mmol), methanolu (5 ml) a palladia na uhlíku (20 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NOW*) byla odplyněna ve vakuu a doplněna vodíkem a reakce probíhala za míchání ve vodíkové atmosféře po dobu 2 hodin. Suspenze byla přefiltrována přes Celit (1 ml) a tento Celit byl promyt MeOH (3 x 2 ml). Spojené organické látky byly

odpařeny ve vakuu za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu při další reakci. ESI+APCI MS m/z 487,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:

Roztok 2-((S)-4-(7-(indolizin-5-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (50 mg, 0,1027 mmol) v DCM (5 ml) byl ochlazen na -30 °C, následovalo přidání triethylaminu (42,96 µl, 0,3082 mmol) a akryloylchloridu (16,70 µl, 0,2055 mmol). Po míchání po dobu 5 minut při -30 °C byla reakční směs ochlazena nasyceným NaHCO₃ (1 ml) a zahřáta na pokojovou teplotu, následně byla přidána voda (2 ml). Vrstvy byly odděleny a organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl podroben chromatografii na silikagelu za použití 4% směsi MeOH + 0,4% NH₄OH jako vymývacího rozpouštědla za vzniku základní sloučeniny (PŘÍKLAD 442, 33 mg, 59 %). ESI+APCI MS m/z 571,3 [M+H]⁺.

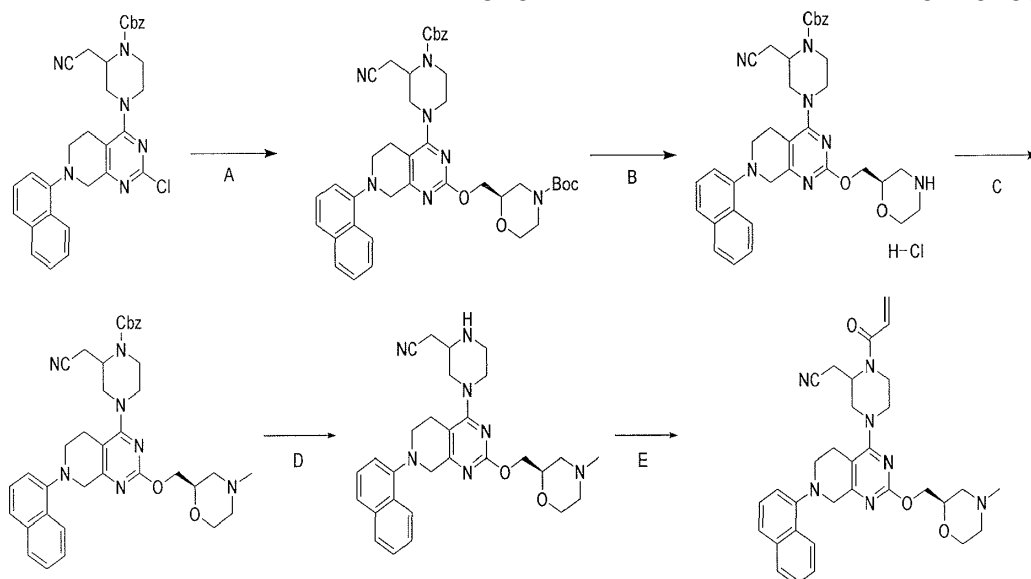
Příklad 443



2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

879

EP3710439 B1



Krok A: terc-butyl (2R)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylát: připravený podle postupu popsaného v **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyloxy 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (65 mg, 0,118 mmol) a (R)-N-boc-2-hydroxymethylmorfolinu (76,6 mg, 0,353 mmol), s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (2R)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (49 mg, 0,0668 mmol, výtěžek 56,8 %). ESI+ MS m/z 734,3 (100%) [M+H]⁺.

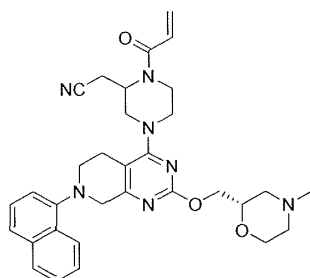
Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid: připravený podle postupu popsaného v **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (2R)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (49 mg, 0,067 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (45 mg, 0,067 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 634,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (45 mg, 0,067 mmol), formaldehydu (54 mg, 0,67 mmol) (37 hm. % ve směsi MeOH/vody) v DCM (671 μ l, 0,067 mmol) a THF (671 μ l, 0,067 mmol) byl přidán NaBH(OAc)₃ (142 mg, 0,67 mmol) a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 15 minut. Reakční směs byla rozdělena mezi ethylacetát a 1N NaOH. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (1x). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO₄) a zkoncentrovány za vzniku zbytku, který byl přečištěn bleskovým vyluhováním s gradientem 25–50 % směsi 10%MeOH/1% NH₄OH/DCM v DCM. Frakce obsahující produkt byly zkoncentrovány za vzniku benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (22 mg, 0,034 mmol, 51 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

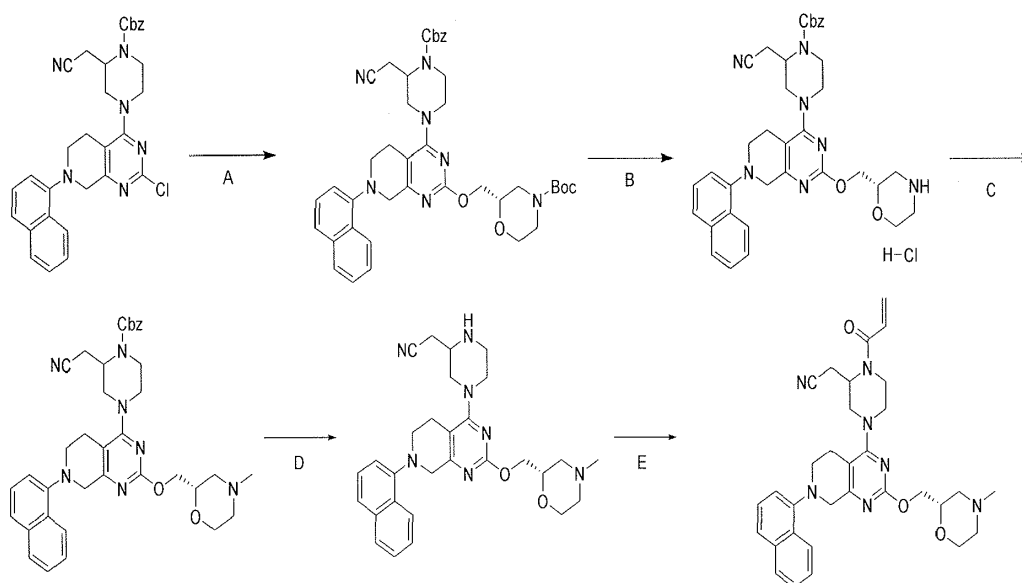
Krok D: 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (22 mg, 0,034 mmol) za vzniku 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (15,9 mg, 0,031 mmol, 91 %). ESI+ MS m/z 514,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (16 mg, 0,031 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 443, 8,0 mg, 0,014 mmol, 46 %). ESI+ MS m/z 568,3 (100%) [M+H]⁺.

Příklad 444



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (2S)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-

(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

d]pyrimidin-2-yl)oxymethyl)morfolin-4-karboxylát: Byl připraven postupem

podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyloxy 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu

(65 mg, 0,118 mmol) a terc-butyl (S)-2-(hydroxymethyl)morfolin-4-karboxylátu (76,6 mg, 0,353 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (2S)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-

(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (43 mg, 0,059 mmol, výtěžek

49,9 %). ESI+ MS m/z 734,3 (100%) [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid: připravený postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (2S)-2-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (43 mg, 0,059 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (39 mg, 0,058 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 634,3 (100 %) [M+H]⁺.

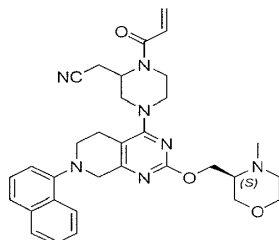
Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Připravený podle postupu popsaného v **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (39 mg, 0,067 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (17 mg, 0,026 mmol, 45 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok D: 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (17 mg, 0,026 mmol) za vzniku 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (13,5 mg, 0,026 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 514,3 (100 %) [M+H]⁺.

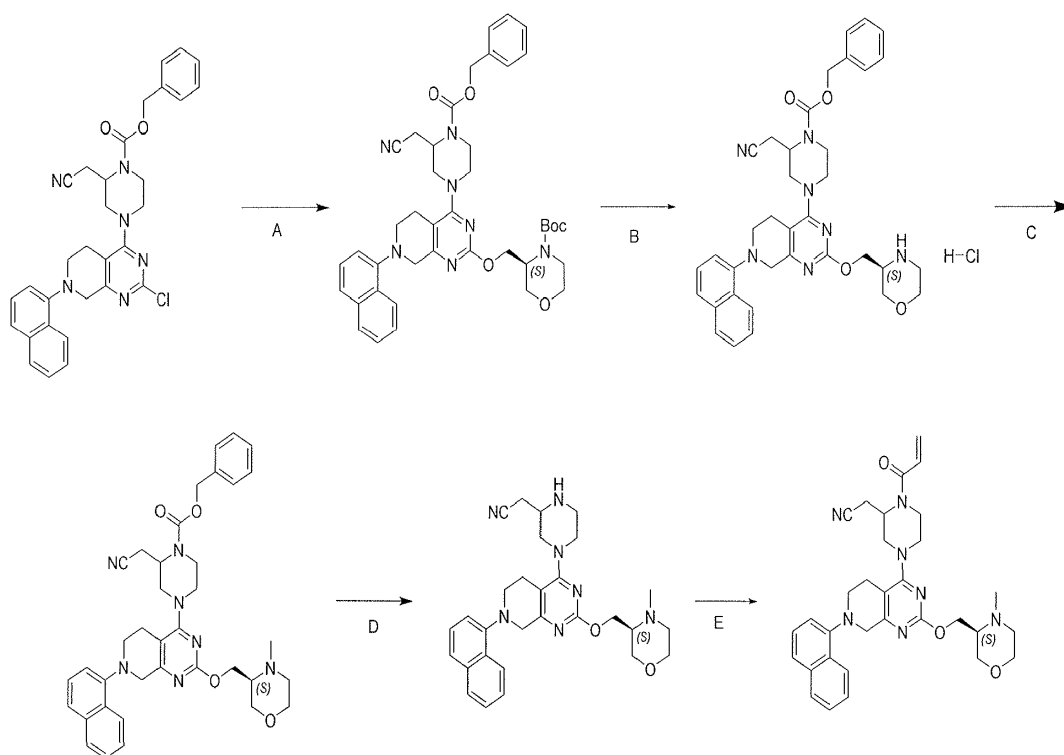
Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (13,5 mg, 0,026 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-

5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 444, 9,5 mg, 0,017 mmol, 65 %). ESI+ MS m/z 568,3 (100%) [M+H]⁺.

Příklad 445



2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (3S)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyloxy 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (65 mg, 0,118 mmol) a terc-butyl (R)-3-(hydroxymethyl)morfolin-4-karboxylátu (76,6 mg, 0,353 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním

25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (3S)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (80 mg, 0,109 mmol, výtěžek 92,8 %). ESI+ MS m/z 734,3 (100%) [M+H]⁺.

Krok B: Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (3S)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (80 mg, 0,11 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (73 mg, 0,11 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 634,3 (100 %) [M+H]⁺.

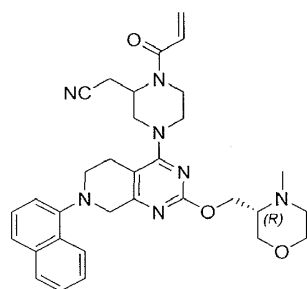
Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (73 mg, 0,109 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (27,6 mg, 0,042 mmol, 39 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok D: 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (27,6 mg, 0,042 mmol) za vzniku 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (20,2 mg, 0,039 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 514,3 (100 %) [M+H]⁺.

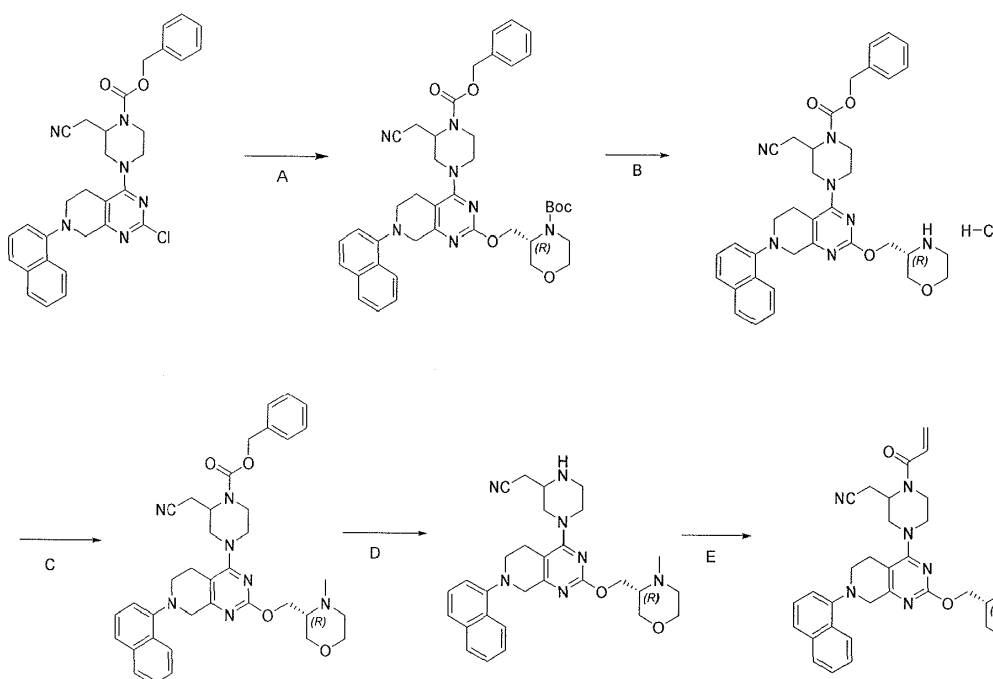
Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl

připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-(4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (20,2 mg, 0,0393 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((S)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 445, 15 mg, 0,026 mmol, 67 %). ESI+ MS m/z 568,3 (100%) [M+H]⁺.

Příklad 446



2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (3R)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyli 4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (65 mg, 0,118 mmol) a terc-butyl (S)-3-(hydroxymethyl)morfolin-4-karboxylátu (76,6 mg, 0,353 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (3R)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (50 mg, 0,068 mmol, výtěžek 58,0 %). ESI+ MS m/z 734,3 (100%) [M+H]⁺.

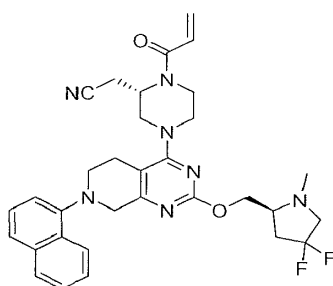
Krok B: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (3R)-3-(((4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (50 mg, 0,068 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (46 mg, 0,068 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 634,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok C: benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (73 mg, 0,109 mmol) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (23,0 mg, 0,036 mmol, 52 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

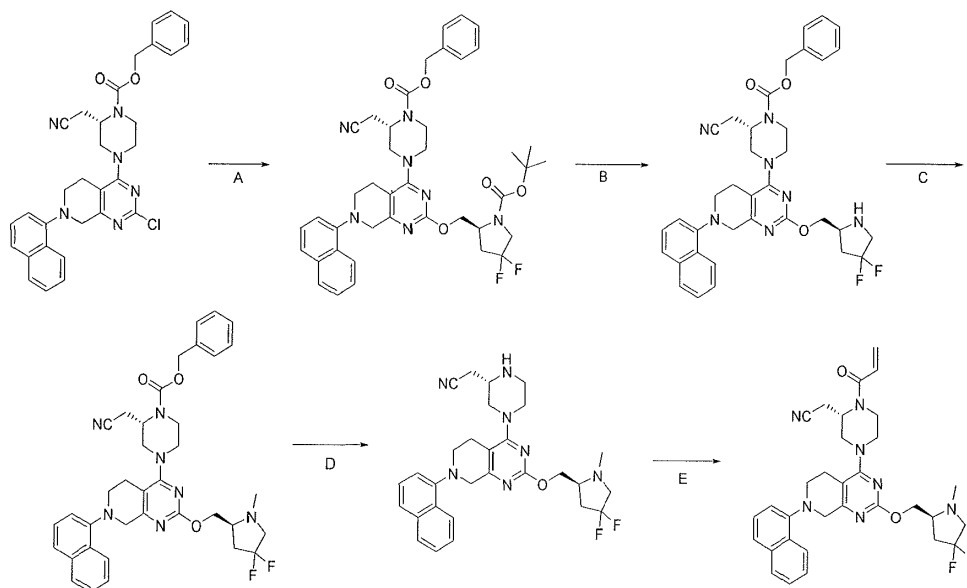
Krok D: 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (23,0 mg, 0,036 mmol) za vzniku 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (18,2 mg, 0,036 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 514,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-(4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (18,2 mg, 0,036 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-3-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 446, 14 mg, 0,025 mmol, 69 %). ESI+ MS m/z 568,3 (100%) [M+H]⁺.

Příklad 447



2-(((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl (S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**,

kroku C s náhradou benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (50 mg, 0,090 mmol) a terc-butyl(S)-4,4-difluor-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (64,3 mg, 0,271 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku benzyl (S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (15 mg, 0,020 mmol, výtěžek 22,0 %). ESI+ MS m/z 754,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok B: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou benzyl (S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (18 mg, 0,024 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (16 mg, 0,023 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 654,3 (100 %) [M+H]⁺.

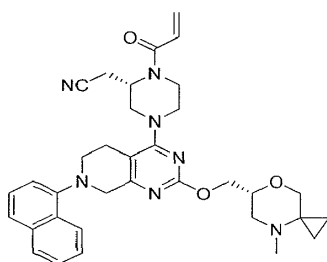
Krok C: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluorpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16 mg, 0,023 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16,0 mg, 0,024 mmol, 52 %). ESI+ MS m/z 668,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok D: 2-(((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16,0 mg, 0,024 mmol) za vzniku 2-(((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-

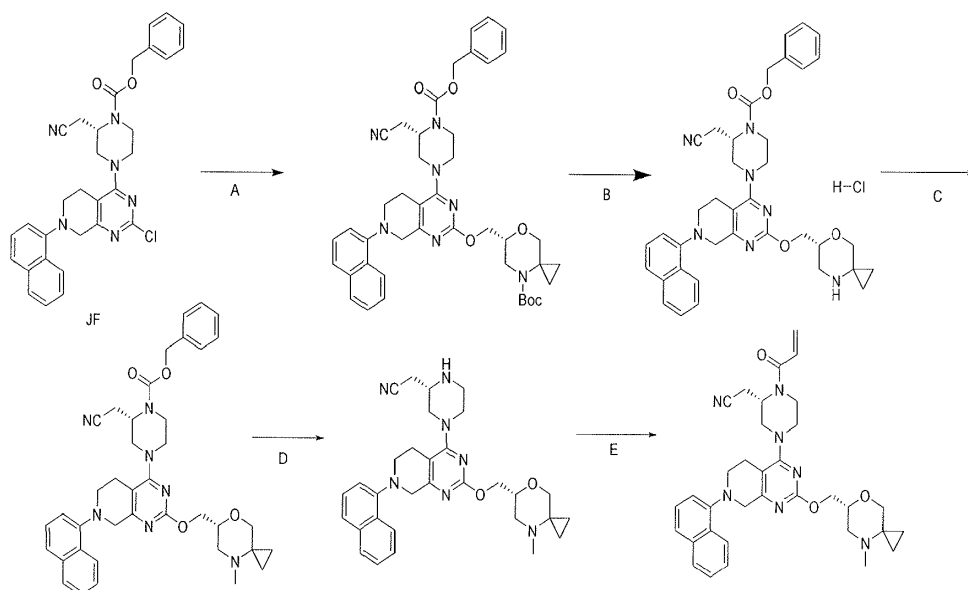
(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (8,0 mg, 0,015 mmol, 63 %). ESI+ MS m/z 534,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok E: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (8,0 mg, 0,015 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (**PŘÍKLAD 447**, 4 mg, 0,007 mmol, 45 %). ESI+ MS m/z 588,3 (100 %) [M+H]⁺.

Příklad 448



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (R)-6-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (25 mg, 0,045 mmol) a terc-butyl (R)-6-(hydroxymethyl)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-4-karboxylátu (33,0 mg, 0,136 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (R)-6-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-4-karboxylátu (35 mg, 0,0461 mmol, výtěžek 100 %). ESI+ MS m/z 760,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok B: Benzyl (S)-4-(2-(((R)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (R)-6-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-4-karboxylátu (35 mg, 0,046 mmol) za vzniku benzyl (S)-4-(2-(((R)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (32 mg, 0,046 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 660,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok C: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl (S)-4-(2-(((R)-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (32 mg, 0,046 mmol) za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (31 mg, 0,046 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 674,3 (100 %) [M+H]⁺.

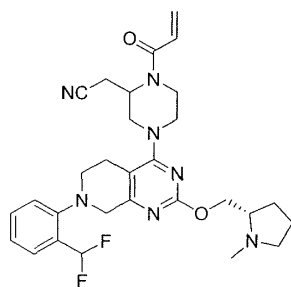
Krok

D: 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-

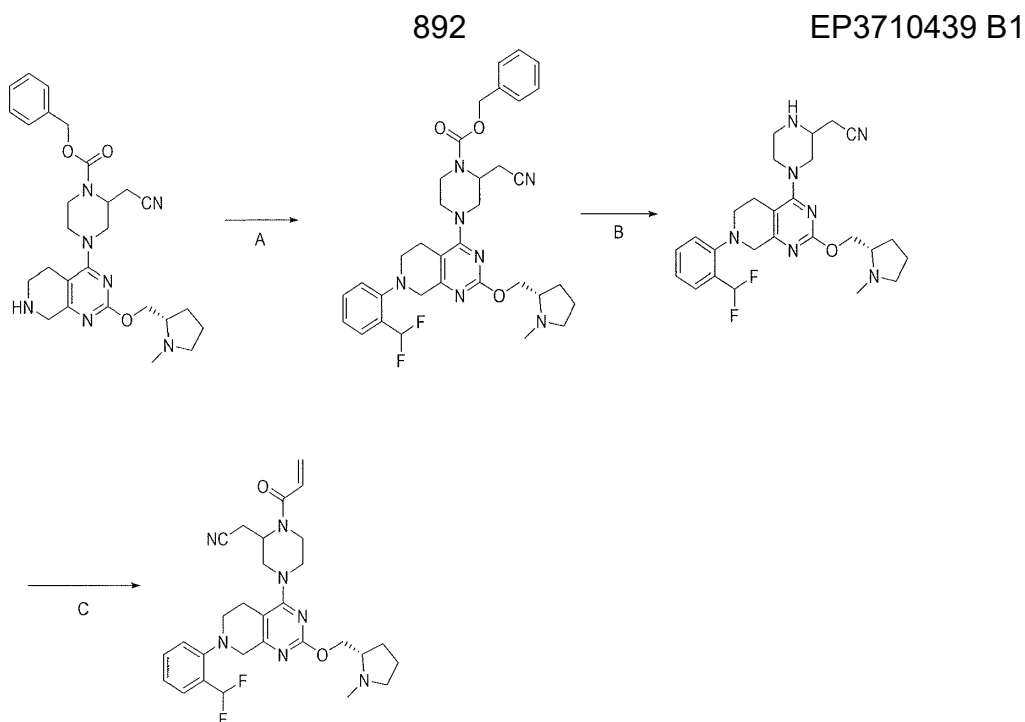
yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (31,0 mg, 0,046 mmol) za vzniku 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (18,0 mg, 0,033 mmol, 72 %). ESI+ MS m/z 540,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok E: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-

yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (18,0 mg, 0,033 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 448, 5,8 mg, 0,010 mmol, 29 %). ESI+ MS m/z 594,3 (100 %) [M+H]⁺.

Příklad 449

2-(1-akryloyl-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A. Benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (30 mg, 0,0593 mmol), 1-brom-2-difluormethylbenzenu (36,8 mg, 0,178 mmol), BINAP Palladacycle gen. 3 (5,9 mg, 0,006 mmol), Cs₂CO₃ (77,3 mg, 0,237 mmol) v dioxanu (593 µl, 0,0593 mmol) byl po dobu 5 minut kropena argonem, poté uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 dne. Reakční směs byla nanesena na silikagelový vzorek a přečištěna bleskovou chromatografií s vyluhováním s gradientem 1–10% MeOH/DCM (1% NH₄OH) za vzniku benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (12 mg, 0,019 mmol, 32 %). ESI+ MS m/z 632,3 (100 %) [M+H]⁺.

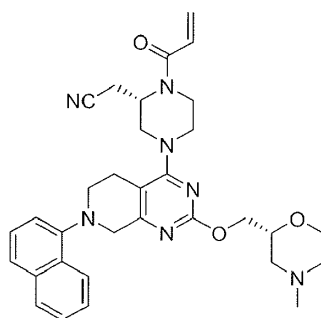
Krok B: 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methyl-7-oxa-4-azaspiro[2,5]oktan-6-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl 2-(kyanomethyl)-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (12,0 mg, 0,019 mmol) za vzniku 2-(4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (9,5 mg, 0,019 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 498,3 (100 %) [M+H]⁺.

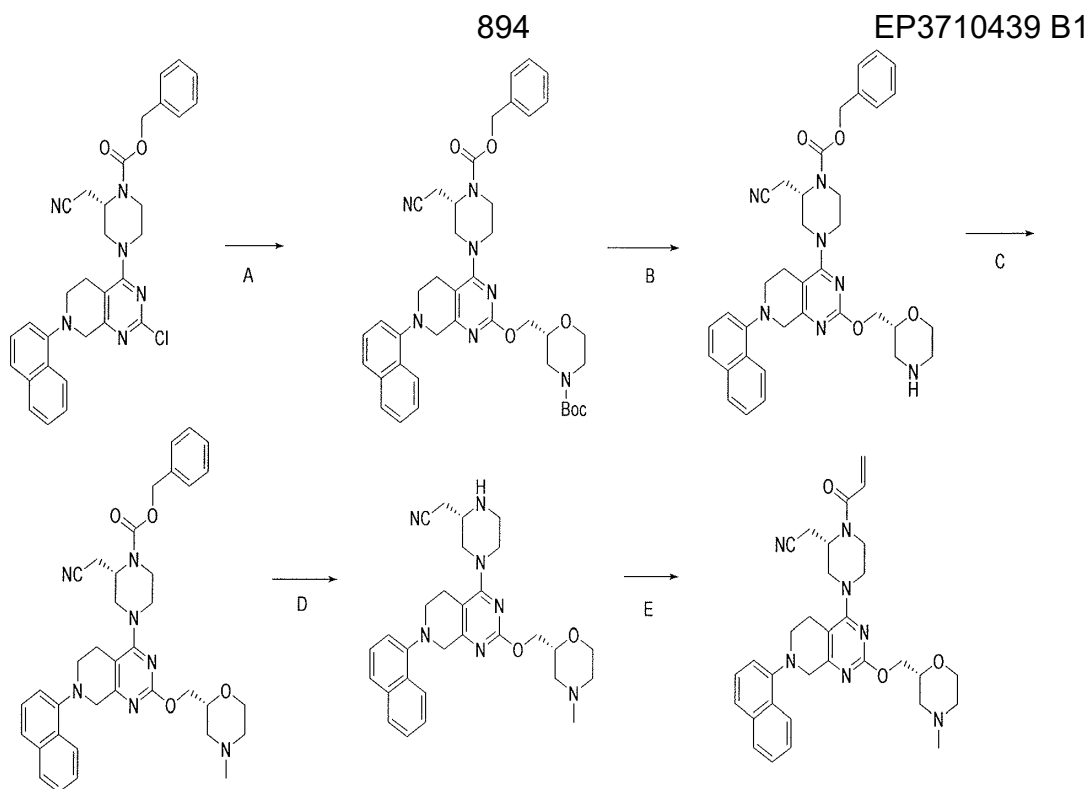
Krok

C: 2-(1-akryloyl-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-(4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (9,5 mg, 0,019 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-(1-akryloyl-4-(7-(2-(difluormethyl)fenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 449, 4,2 mg, 0,008 mmol, 40 %). ESI+ MS m/z 552,3 (100 %) [M+H]⁺.

Příklad 450



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku a s náhradou benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (95 mg, 0,172 mmol) a (R)-N-boc-2-hydroxymethylmorfolinu (112 mg, 0,515 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (126 mg, 0,172 mmol, výtěžek 100 %). ESI+ MS m/z 734,3 (100%) [M+H]⁺.

Krok B: Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid: Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)morfolin-4-karboxylátu (126 mg, 0,172 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-morfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

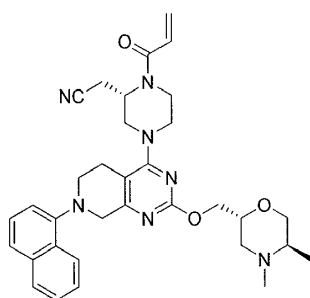
yl)piperazin-1-karboxylát hydrochloridu (109 mg, 0,172 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 634,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok C: Benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (109 mg, 0,172 mmol) za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (76 mg, 0,117 mmol, 68 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

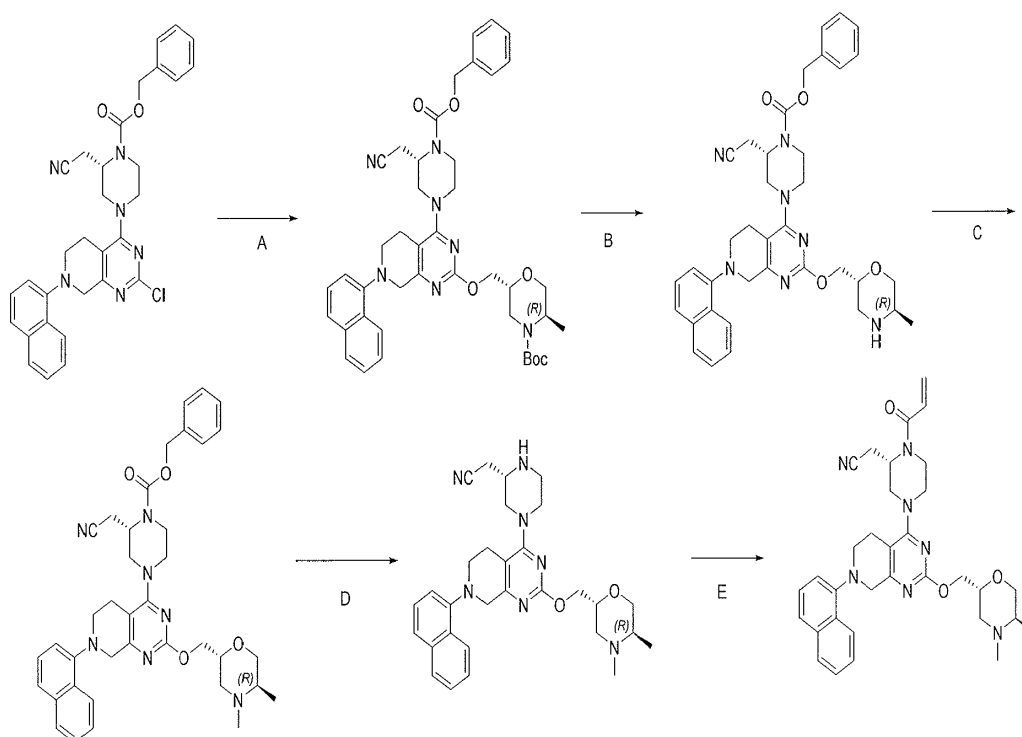
Krok D: 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (76 mg, 0,117 mmol) za vzniku 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (57,1 mg, 0,111 mmol, 95 %). ESI+ MS m/z 514,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok E: 2-(1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-((S)-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (56 mg, 0,11 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((R)-4-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 450, 50 mg, 0,088 mmol, 81 %). ESI+ MS m/z 568,3 (100%) [M+H]⁺.

Příklad 451



2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,SR)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (2R,5R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5-methylmorfolin-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyloxy (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (95 mg, 0,172 mmol) a terc-butyl (2R,5R)-2-(hydroxymethyl)-5-methylmorfolin-4-karboxylátu (119 mg, 0,515 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl(2R,5R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-

(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5-methylmorfolin-4-karboxylátu (128 mg, 0,171 mmol, výtěžek 100 %). ESI+ MS m/z 748,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok B: Benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,5R)-5-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (2R,SR)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5-methylmorfolin-4-karboxylátu (128 mg, 0,171 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,5R)-5-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (111 mg, 0,171 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 648,3 (100 %) [M+H]⁺.

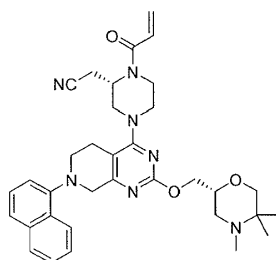
Krok C: Benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,SR)-5-methylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (111 mg, 0,171 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (56 mg, 0,085 mmol, 49 %). ESI+ MS m/z 662,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok D: 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (56 mg, 0,085 mmol) za vzniku 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (44,3 mg, 0,084 mmol, 99 %). ESI+ MS m/z 528,3 (100 %) [M+H]⁺.

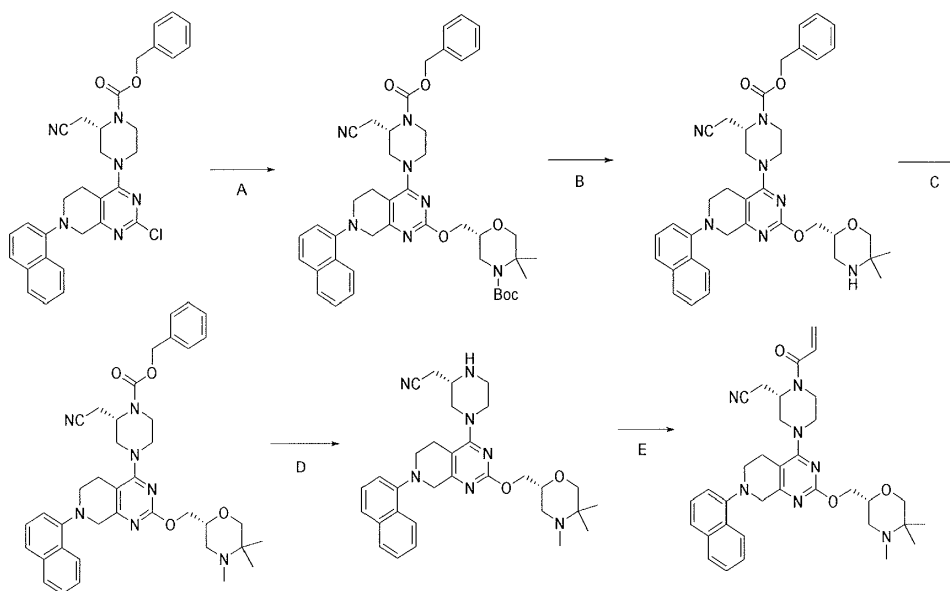
Krok E: 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-

2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku g s náhradou 2-((S)-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (43 mg, 0,081 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((2R,5R)-4,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 451, 32 mg, 0,055 mmol, 68 %). ESI+ MS m/z 582,3 (100 %) [M+H]⁺.

Příklad 452



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(cyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5,5-dimethylmorfolin-4-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku C s náhradou benzyloxy(S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(cyanomethyl)piperazin-1-

karboxylátu (95 mg, 0,172 mmol) a terc-butyl (R)-2-(hydroxymethyl)-5,5-dimethylmorfolin-4-karboxylátu (126 mg, 0,515 mmol) s přečištěním pomocí bleskové chromatografie s vyluhováním 25–100% směsí hex/EtOAc za vzniku terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5,5-dimethylmorfolin-4-karboxylátu (131 mg, 0,172 mmol, výtěžek 100 %). ESI+ MS m/z 762,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok B: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-5,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku D s náhradou terc-butyl (R)-2-(((4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)-5,5-dimethylmorfolin-4-karboxylátu (131 mg, 0,172 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-5,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (114 mg, 0,172 mmol, 100 %). ESI+ MS m/z 662,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok C: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Byl připraven postupem podle **příkladu 443**, kroku C s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((R)-5,5-dimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (114 mg, 0,172 mmol) za vzniku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (77 mg, 0,114 mmol, 66 %). ESI+ MS m/z 676,3 (100 %) [M+H]⁺.

Krok D: 2-((S)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Byl připraven postupem podle **příkladu 375**, kroku F s náhradou benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (77 mg, 0,114 mmol) za vzniku 2-((S)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-

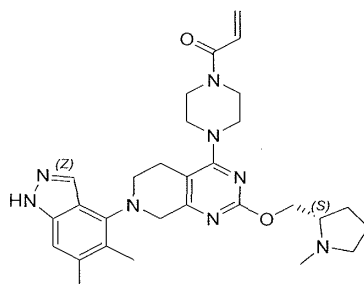
yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (47 mg, 0,087 mmol, 77 %). ESI+ MS m/z 542,3 (100%) [M+H]⁺.

Krok

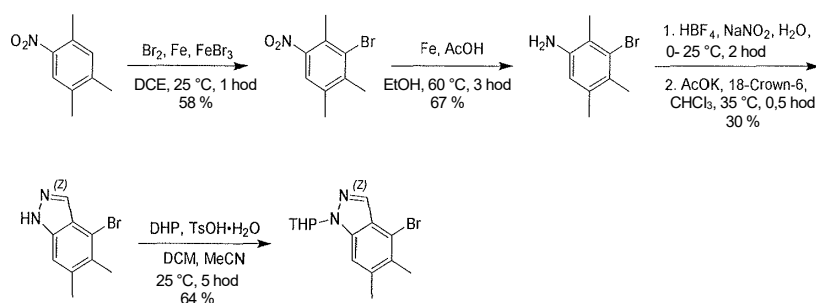
E: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril.

Byl připraven postupem podle **příkladu 1**, kroku g s náhradou 2-((S)-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (46 mg, 0,085 mmol) za vzniku základní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(naftalen-1-yl)-2-(((R)-4,5,5-trimethylmorfolin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 452, 36 mg, 0,060 mmol, 71 %). ESI+ MS m/z 582,3 (100 %) [M+H]⁺.

Příklad 453

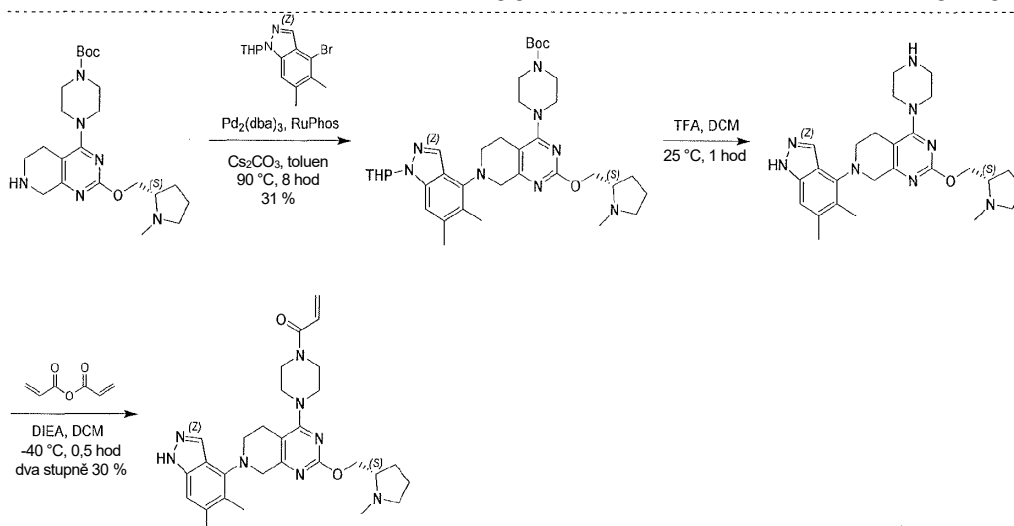


1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



901

EP3710439 B1



Krok 1: 3-brom-1,2,4-trimethyl-5-nitro-benzen. K roztoku 1,2,4-trimethyl-5-nitro-benzenu (10 g, 60 mmol, 1 eq.) v DCE (200 ml) byl přidán FeBr_3 (358 mg, 1,21 mmol, 0,02 eq.), Fe (879 mg, 15,7 mmol, 0,26 eq.) a po kapkách Br_2 (11,6 g, 72,6 mmol, 3,74 ml, 1,2 eq). Po 1 hodině míchání při 25°C byla reakční směs zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl rozpuštěn ve vodě a zachycen filtrací. 3-brom-1,2,4-trimethyl-5-nitro-benzen (8,6 g, 34,9 mmol, výtěžek 58 %, čistota 99 %) byl získán jako bílá tuhá látka.

Krok 2: 3-brom-2,4,5-trimethyl-anilin. K roztoku 3-brom-1,2,4-trimethyl-5-nitro-benzenu (5,2 g, 21,3 mmol, 1 eq) v EtOH (100 ml) bylo přidáno Fe (5,95 g, 107 mmol, 5 eq) a AcOH (12,8 g, 213 mmol, 12,2 ml, 10 eq). Směs se míchala při 60°C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Tento zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází [voda (0,1 % kyselina mravenčí)/acetonitril]. Požadované frakce byly zachyceny a neutralizovány nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , poté byly zkoncentrovány ve vakuu, aby se odstranil MeCN, a extrahovány EtOAc (2 \times 100 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 3-brom-2,4,5-trimethyl-anilinu (3,4 g, 14,3 mmol, výtěžek 67 %, čistota 90 %) jako žluté tuhé látky.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 6,51 (s, 1H), 3,56 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Krok 3: 4-brom-5,6-dimethyl-1H-indazol. 3-brom-2,4,5-trimethyl-anilin (200 mg, 934,14 umol, 1 eq) byl rozpuštěn v trifluorboranu;hydrofluorid (1,69 g, 7,71 mmol, 1,20 ml, 8,25 eq, 40 % ve vodě) po kapkách při 0 °C. Ochlazený vodný roztok NaNO₂ (96,7 mg, 1,40 mmol, 1,5 eq) (v minimálním množství vody na nasycený vodný roztok). Po přidání byla směs míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny a při 25 °C 0,5 hodiny. NaNO₂ (64 mg, v minimálním množství vody na nasycený vodný roztok) byl přidán při 0 °C a směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byla výsledná sraženina přefiltrována, promyta (*i*-Pr)₂O (40 ml) a zkoncentrována ve vakuu, které bylo přímo přidáno v jedné dávce pod N₂ k míchané směsi KOAc (183 mg, 1,87 mmol, 2 eq) a 18-CROWN-6 (12,4 mg, 46,7 umol, 0,05 eq) v CHCl₃ (8 ml). Směs se míchala při 35 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 100/1 až 5/1) za vzniku 4-brom-5,6-dimethyl-1H-indazolu (70 mg, 280 umol, výtěžek 30 %, čistota 90%) jako žluté tuhé látky.

Krok 4: 4-brom-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol. K roztoku 4-brom-5,6-dimethyl-1H-indazolu (290 mg, 1,29 mmol, 1 eq) v DCM (6 ml) byl přidán TsOH•H₂O (24,5 mg, 129 umol, 0,1 eq), následovaný DHP (217 mg, 2,58 mmol, 236 ul, 2 eq) a MeCN (1 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 5 hodin. Po dokončení byla směs ochlazená nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (5 ml), zředěna vodou (20 ml), vrstvy byly odděleny a vodná fáze byla extrahována EtOAc (2 × 200 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 100/1 až 25/1) za vzniku 4-brom-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran- 2-yl-indazolu (320 mg, 828 umol, výtěžek 64 %, čistota 80 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 309.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,94 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 4,06–3,97 (m, 1H), 3,79–3,67 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,16 (qd, *J* = 4,4, 7,6 Hz, 1H), 2,06 (qd, *J* = 3,2, 13,2 Hz, 1H), 1,83–1,64 (m, 4H).

Krok A: terc-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)- 2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. terc-butyl 4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (385 mg, 890 umol, 1 eq), 4-brom-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol (303 mg,

979 umol, 1,10 eq), Pd₂(dba)₃ (163 mg, 178 umol, 0,2 eq), RuPhos (166 mg, 356 umol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (725 mg, 2,23 mmol, 2,5 eq) v toluenu (30 ml) byl odplyněn a poté zahříván na 90 °C po dobu 8 hodin pod N₂. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EtOAc/MeOH 100/1 až 5/1) za vzniku terc-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 275 umol, výtěžek 31 %, čistota 91 %) jako žluté tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 661.

Krok B: 7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. K roztoku terc-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (190 mg, 288 umol, 1 eq) v DCM (0,4 ml) byl přidán TFA (924 mg, 8,10 mmol, 0,6 ml, 28,2 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (220 mg, surový stav, 2 TFA) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

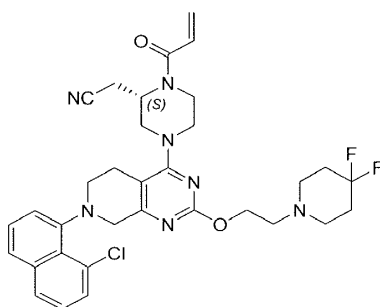
Krok C: 1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (200 mg, 284 umol, 1 eq, 2 TFA) a TEA (574 mg, 5,68 mmol, 790 ul, 20 eq) v DCM (4 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (35,8 mg, 284 umol, 1 eq). Směs se míchala při -40 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla směs ochlazená MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (5 ml) a poté extrahována DCM (2 × 10 ml). Extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1 až 10/1) a metodou prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 35–65 %, 12 min). Požadované frakce byly zachyceny a lyofilizovány za vzniku základní sloučeniny 1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-

onu (PŘÍKLAD 453, 45,3 mg, 85,2 umol, výtěžek ve dvou stupních 30 %, čistota 99,7 %) jako bílé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 531.

Stav SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 100 × vnitřní průměr 4,6 mm, 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05 % DEA) v CO₂ od 5 do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 10,84 (br s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,59 (dd, *J* = 10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,34 (dd, *J* = 1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,79–5,68 (m, 1H), 4,40 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,17 (dd, *J* = 6,8, 10,4 Hz, 1H), 3,90–3,39 (m, 10H), 3,09 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,89–2,62 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30–2,23 (m, 1H), 2,09–1,97 (m, 1H), 1,91–1,69 (m, 3H).

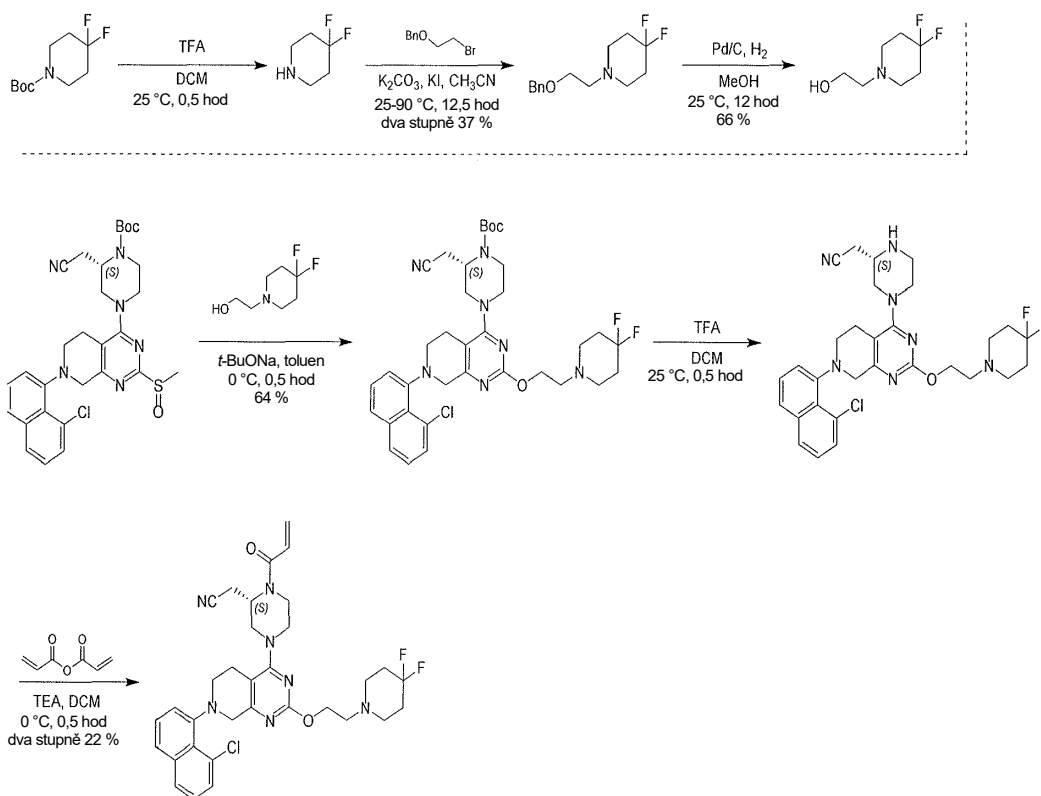
Příklad 454



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril

905

EP3710439 B1



Krok 1: 4,4-difluoropiperidin. K roztoku terc-butyl 4,4-difluoropiperidin-1-karboxylátu (2,0 g, 9,04 mmol, 1,0 eq) v DCM (0,50 ml) byl přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 0,50 ml, 7,47 e⁻¹ eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku produktu 4,4-difluoropiperidinu (1,50 g, surový stav, TFA) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

Krok 2: 1-(2-benzyloxyethyl)-4,4-difluor-piperidin. K roztoku 4,4-difluoropiperidinu (1,50 g, 6,38 mmol, 1,0 eq, TFA) v MeCN (20,0 ml) byl přidán NaOH (765 mg, 19,1 mmol, 3,0 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené kapalině přidán 2-bromomethoxymethylbenzen (1,65 g, 7,65 mmol, 1,21 ml, 1,20 eq) a KI (212 mg, 1,28 mmol, 0,20 eq), směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (20,0 ml) a poté extrahována EA (3 × 20,0 ml). Spojené organické vrstvy se vysušily nad Na₂SO₄, byly přefiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát = 10 : 1 až 0 : 1) za vzniku 1-(2-benzyloxyethyl)-4,4-difluor - piperidinu (600 mg, 2,35 mmol, výtěžek ve dvou stupních 37 %) jako žlutého oleje.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,41–7,29 (m, 5H), 4,54 (s, 2H), 3,82–3,72 (m, 2H), 3,33–2,94 (m, 6H), 2,37–2,15 (m, 4H).

Krok 3: 2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethanol. Roztok 1-(2-benzyloxyethyl)-4,4-difluor-piperidinu (400 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq) a Pd/C (200 mg, čistota 10 %) v EtOH (5,0 ml) byl míchán v atmosféře H_2 (15 psi) při 25 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes Celit, filtrační koláč byl promyt THF (10,0 ml). Filtrát byl zachycen a zkoncentrován za vzniku produktu 2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethanolu (170 mg, 1,03 mmol, výtěžek 66 %) jako bezbarvého oleje. Produkt byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 3,84–3,70 (m, 2H), 2,98–2,89 (m, 4H), 2,86–2,80 (m, 3H), 2,24–2,11 (m, 4H).

Krok A: terc-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku 2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethanolu (102 mg, 619 μmol , 3,0 eq) v toluenu (3,0 ml) a *terc*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 206 μmol , 1,0 eq) byl přidán *t*-BuONa (39,7 mg, 413 μmol , 2,0 eq), směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována EA (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn metodou flash s reverzní fází (C18, 0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, 0–60% MeCN) za vzniku produktu *terc*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (90,0 mg, 132 μmol , výtěžek 64 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 682.

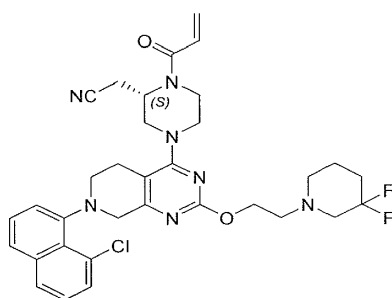
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *terc*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (30,0 mg, 44,0 μmol , 1,0 eq) v DCM (0,5 ml) byl přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 0,50 ml, 154 eq). Směs se míchala při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs

zkoncentrována. Zbytek byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na hodnotu pH ~ 7 a poté extrahován EA (3 × 5,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku produktu 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (26,0 mg, surový stav) jako žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 582.

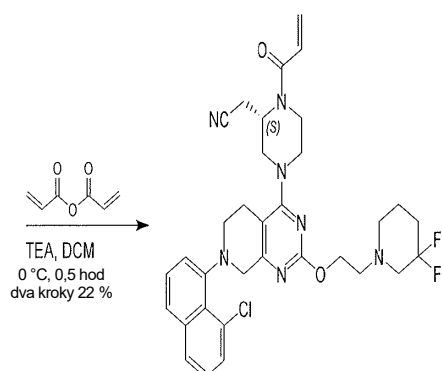
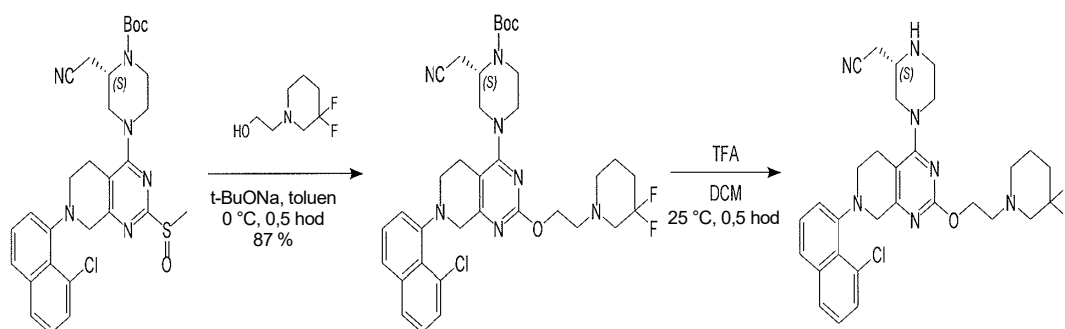
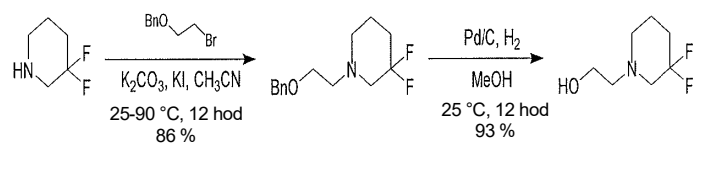
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (26,0 mg, 44,7 umol, 1,0 eq) a DIEA (69,3 mg, 536 umol, 93,4 ul, 12,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (8,45 mg, 67,0 umol, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs ochlazena přídávkem MeOH (1,0 ml) a poté zkoncentrována za vzniku zbytku. Poté byl zbytek přečištěn pomocí metody prep-HPLC (kolona: gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05 % hydroxid amonný obj.)-ACN]; B %: 47–77 %, 12 min) za vzniku základní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(4,4-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 454, 6,35 mg, 9,82 umol, výtěžek ve dvou stupních 22 %, čistota 98 %) jako bílé tuhé látky. LCMS [ESI, M+1]: 636.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 6,67–6,54 (m, 1H), 6,40 (br d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 5,20–4,56 (m, 1H), 4,50–4,35 (m, 3H), 4,22–4,01 (m, 2H), 3,98–3,75 (m, 2H), 3,66–3,57 (m, 1H), 3,53–3,36 (m, 1H), 3,31–2,98 (m, 4H), 2,91–2,80 (m, 3H), 2,79–2,49 (m, 6H), 2,09–1,94 (m, 4H).

Příklad 455



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: 1-(2-benzyloxyethyl)-3,3-difluoropiperidin. K roztoku 3,3-difluorpiperidinu (1,0 g, 6,35 mmol, 1,0 eq, HCl) v MeCN (6,0 ml) byl přidán NaOH (761 mg, 19,0 mmol, 3,0 eq) v jedné dávce při 25 °C. Směs byla míchána při 25 °C po dobu 5 minut, poté byl přidán 2-bromethoxymethylbenzen (1,64 g, 7,61 mmol, 1,20 ml,

1,20 eq) a KI (211 mg, 1,27 mmol, 0,20 eq). Směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna H₂O (15,0 ml) a poté extrahována EA (3×20,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=10 : 1 až 5 : 1) za vzniku 1-(2-benzyloxyethyl)-3,3-difluor-piperidinu (1,40 g, 5,48 mmol, výtěžek 86 %) jako bezbarvého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,38–7,31 (m, 5H), 4,56 (s, 2H), 3,64 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 2,79–2,73 (m, 4H), 2,55 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 1,85–1,85 (m, 2H), 1,82–1,76 (m, 2H).

Krok 2: 2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethanol. K roztoku 1-(2-benzyloxyethyl)-3,3-difluor-piperidinu (400 mg, 1,57 mmol, 1,0 eq) v MeOH (5,0 ml) bylo přidáno Pd/C (200 mg, čistota 10 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 40 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethanolu (240 mg, 1,45 mmol, výtěžek 93 %) jako bezbarvého oleje. Produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 3,64 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 2,73 (t, *J*= 11,2 Hz, 2H), 2,63 (t, *J*= 5,4 Hz, 2H), 2,54 (t, *J*= 5,2 Hz, 2H), 1,97–1,87 (m, 2H), 1,82–1,76 (m, 2H).

Krok A: *tert*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-(2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (230 mg, 396 umol, 1,0 eq), 2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethanolu (196 mg, 1,19 mmol, 3,0 eq), *t*-BuONa (114 mg, 1,19 mmol, 3,0 eq) v toluenu (5,0 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zchlazena H₂O (5,0 ml) a extrahována EA (3×10,0 ml). Spojená organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem NaCl (20,0 ml), vysušena Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3 : 1 až 0 : 1) za vzniku *tert*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-

2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 344 umol, výtěžek 87 %, čistota 94 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50–7,42 (m, 1H), 7,37–7,33 (m, 1H), 7,27–7,20 (m, 1H), 4,67–4,64 (m, 1H), 4,48–4,39 (m, 3H), 4,06 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,01–3,80 (m, 3H), 3,60 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 3,37 (dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 1H), 3,27–3,10 (m, 3H), 2,97–2,90 (m, 3H), 2,84–2,78 (m, 3H), 2,61–2,57 (m, 2H), 1,89–1,85 (m, 3H), 1,72–1,54 (m, 3H), 1,53 (s, 9H).

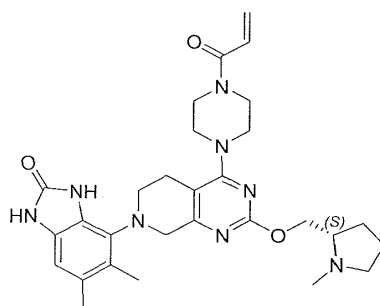
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 293 umol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byla přidána TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,50 ml, 69,0 eq) v jedné dávce při 25 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (400 mg, surový, 2 TFA) jako žluté pevné látky. Produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 582.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (400 mg, 494 umol, surový, 2 TFA) a TEA (727 mg, 7,18 mmol, 1,0 ml) v DCM (2,0 ml) byl přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (100 mg, 793 umol) v jedné dávce při 0 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zklidněna přidávkem MeOH (3,0 ml) při 0 °C a poté zkoncentrována za vzniku zbytku. Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (10,0mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 57%–87%, 10 min.) a lyofilizován za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[2-(3,3-difluor-1-piperidyl)ethoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 455, 48,4 mg, 75,8umol, výtěžek 26 %, čistota 99 %) jako bílé pevné látky.

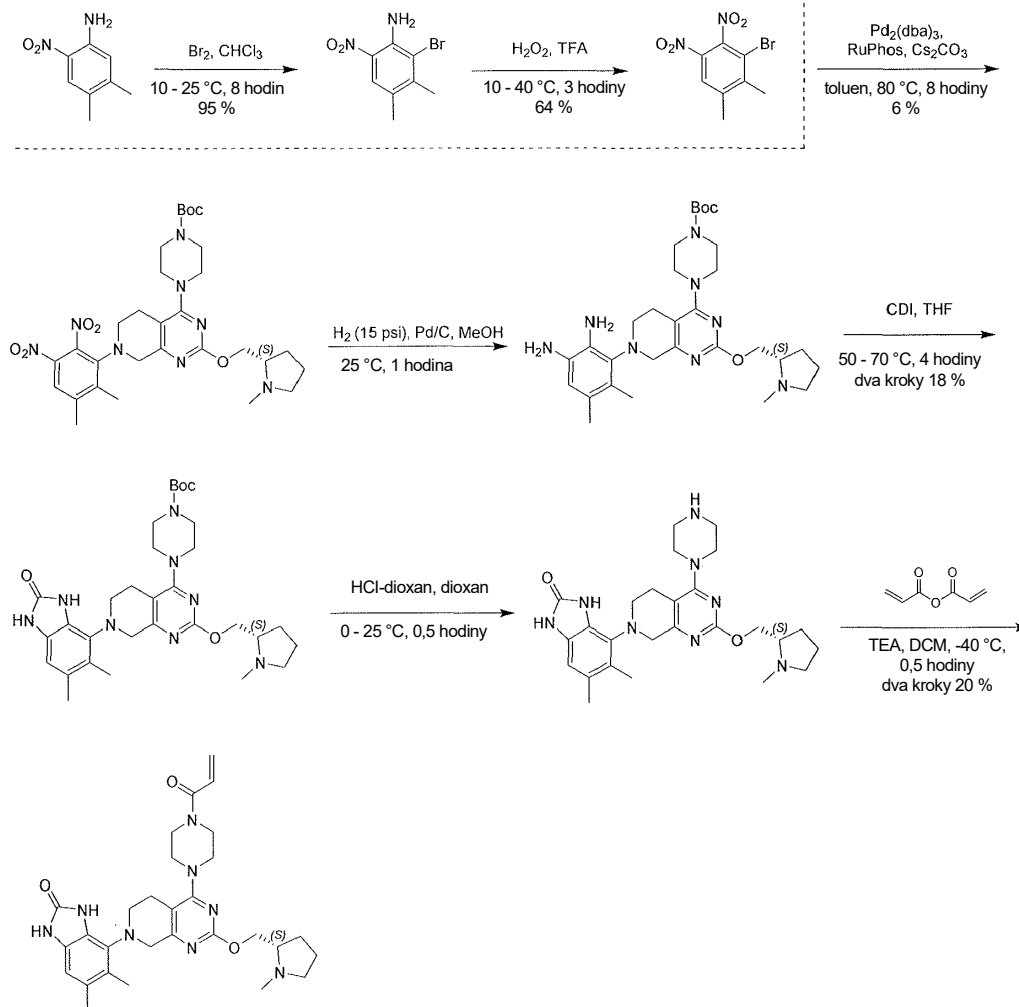
Podmínka SFC: 100%.e.e.

^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,64 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,50–7,43 (m, 1H), 7,36 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 6,60–6,58 (m, 1H), 6,44–6,39 (m, 1H), 5,85 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,10–4,66 (m, 1H), 4,49–4,40 (m, 3H), 4,18–4,08 (m, 2H), 3,94–3,89 (m, 1H), 3,85–3,73 (m, 1H), 3,63–3,60 (m, 1H), 3,50–3,41 (m, 1H), 3,33–3,02 (m, 4H), 2,94–2,76 (m, 6H), 2,64–2,61 (m, 3H), 1,95–1,85 (m, 2H), 1,80–1,78 (m, 2H). LCMS [ESI, M+1]: 636.

Příklad 456



5,6-dimethyl-4-[2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on



Krok 1: 2-brom-3,4-dimethyl-6-nitro-anilin. K roztoku 4,5-dimethyl-2-nitroanilinu (5 g, 30,1 mmol, 1 eq) v CHCl_3 (100 ml) byl při 10°C po kapkách přidán Br_2 (7,21 g, 45,1 mmol, 2,33 ml, 1,5 eq). Reakční směs byla míchána 30 minut při 10°C a 30 minut při 25°C . Po dokončení byla reakční směs promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 (80 ml). Vodný roztok byl extrahován CHCl_3 (30 ml). Spojená organická fáze byla vysušena Na_2SO_4 , přefiltrována přes vrstvu silikagelu a poté zkoncentrována do sucha. 2-brom-3,4-dimethyl-6-nitro-anilin (7 g, 28,5 mmol, výtěžek 95 %, čistota 99,7 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+3]: 247

Krok 2: 3-brom-1,2-dimethyl-4,5-dinitro-benzen. K roztoku 2-brom-3,4-dimethyl-6-nitro-anilinu (7 g, 28,6 mmol, 1 eq) v TFA (50 ml) byl při 10°C po kapkách přidán peroxid vodíku (25,9 g, 229 mmol, 22,0 ml, čistota 30 %, 8,0 eq). Reakční směs byla míchána 30 minut při 10°C a 30 minut při 25°C a poté další 2 hodiny při 40°C . Reakční směs byla ochlazena na $5 - 10^\circ\text{C}$ a poté přefiltrována. Filtrační koláč byl

promyt PE (3×20 ml). Pevná látka byla poté vysušena za sníženého tlaku při 50 °C. 3-brom-1,2-dimethyl-4,5-dinitro-benzen (5 g, 18,2 mmol, výtěžek 64 %) byl získán jako žlutá pevná látka.

Krok A: *tert*-butyl 4-[7-(2,3-dimethyl-5,6-dinitrofenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl 4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl] methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 578 umol, 1 eq), 3-brom-1,2-dimethyl-4,5-dinitro-benzenu (318 mg, 1,16 mmol, 2 eq), Pd₂(dba)₃ (52,9 mg, 57,8 umol, 0,1 eq), RuPhos (40,5 mg, 86,7 umol, 0,15 eq) a Cs₂CO₃ (377 mg, 1,16 mmol, 2 eq) v toluenu (25 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna H₂O (1×100 ml) a ethylacetátem (2×100 ml). Oddělená organická fáze byla promyta solným roztokem (1×100 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována při sníženém tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 50/1 až 3/1) a metodou flash na reverzní fázi [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (1×100 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. *tert*-butyl 4-[7-(2,3-dimethyl-5,6-dinitrofenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (22,0 mg, 140 umol, výtěžek 6 %, čistota 99,7 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 627.

Krok B: *tert*-butyl 4-[7-(2,3-diamino-5,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(2,3-dimethyl-5,6-dinitrofenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (120 mg, 191 umol, 1 eq) v MeOH (10 ml) bylo přidáno Pd/C (24,0 mg, čistota 10 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. *tert*-butyl 4-[7-(2,3-diamino-5,6-dimethyl-fenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (100 mg, surový) byl

získán jako žlutá pevná látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 567.

Krok C: terc-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydrobenzimidazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc*-butyl 4-[7-(2,3-diamino-5,6-dimethyl-fenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 176 umol, 1 eq) v THF (10 ml) byl přidán CDI (57,2 mg, 353 umol, 2 eq). Po 1 hodině míchání při 50 °C byl přidán CDI (171 mg) a směs byla míchána při 70 °C další 3 hodiny. Reakční směs byla zklidněna H₂O (1×3 ml) a poté extrahována ethylacetátem (2×20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1×10 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 17%–47%, 10 min.). Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO₃ a extrahovány ethylacetátem (1×30 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. *terc*-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydrobenzimidazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (20,0 mg, 33,7 umol, dvoukrokový výtěžek 19 %, čistota 100 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 593.

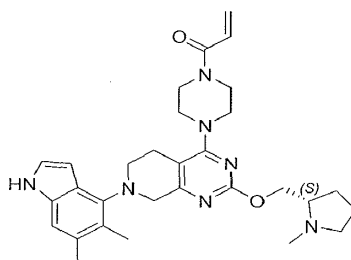
Krok D: 5,6-dimethyl-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on. K roztoku *terc*-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-2-oxo-1,3-dihydrobenzimidazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (16,0 mg, 27,0 umol, 1 eq) v dioxanu (2 ml) byl při 0 °C přidán HCl/dioxan (4M, 101 ul, 15 eq). Po míchání při 25 °C po dobu 0,5 h byla směs zkoncentrována ve vakuu. 5,6-dimethyl-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (20,0 mg, surový, HCl) byl získán jako žlutý olej a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 493.

Krok E: 5,6-dimethyl-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-yl]-1,3-

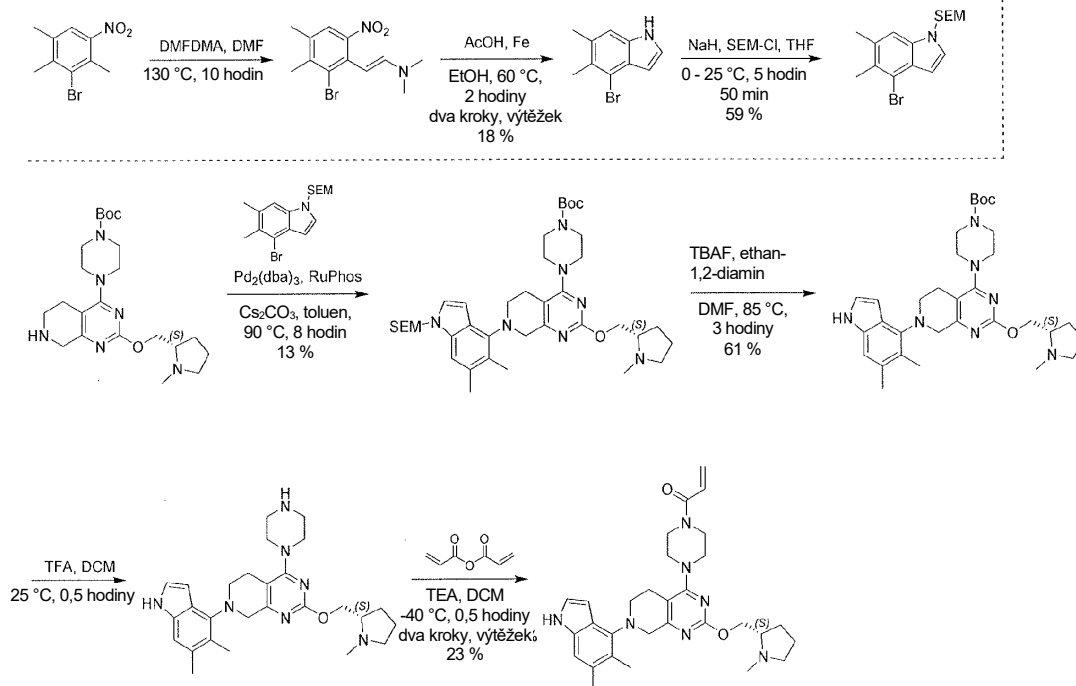
dihydrobenzimidazol-2-on. K směsi 5,6-dimethyl-4-(2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-onu (20,0 mg, 37,8 umol, 1 eq, HCl) a TEA (38,3 mg, 378 umol, 52,6 ul, 10 eq) v DCM (2 ml) byl po částech přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (4,77 mg, 37,8 umol, 1 eq) při -40 °C. Po 30 minutách míchání při -40 °C byla reakční směs zchlazena nasyceným roztokem NaHCO₃ (0,5 ml) při 0 °C a poté extrahována CH₂Cl₂ (2×10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1×10 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 * 25 * 10um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 10%–37%, 9 min.). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány za sníženého tlaku, aby se odstranil ACN, a poté lyofilizovány. Titulní sloučenina 5,6-dimethyl-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-(4-prop-2-enoylpiperazin-1-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-yl]-1,3-dihydrobenzimidazol-2-on (PŘÍKLAD 456, 3,15 mg, 5,25 umol, dvoukrokový výtěžek 14 %, čistota 98,8 %, HCOOH) byla získána jako hnědá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 547.

¹H nmR (400 MHz, methanol-*d*₄) 6,90–6,81 (m, 1H), 6,80–6,72 (m, 1H), 6,28 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,72–4,46 (m, 2H), 4,32–4,01 (m, 2H), 3,93–3,53 (m, 10H), 3,53–3,38 (m, 1H), 3,21–3,02 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95–2,58 (m, 2H), 2,48–2,32 (m, 1H), 2,31 (br s, 3H), 2,29 (br s, 3H), 2,19–1,94 (m, 3H).

Příklad 457



1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on



Krok 1: (E)-2-(2-brom-3,4-dimethyl-6-nitrofenyl)-N,N-dimethyl-

ethenamin. K roztoku 3-brom-1,2,4-trimethyl-5-nitro-benzenu (2 g, 8,19 mmol, 1 eq) v DMF (20 ml) byl přidán DMFDMA (5,86 g, 49,2 mmol, 6,53 ml, 6 eq). Směs byla míchána při 130 °C po dobu 10 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku (E)-2-(2-brom-3,4-dimethyl-6-nitrofenyl)-N,N-dimethyl-ethenaminu (2,5 g, surový) jako hnědého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 2: 4-brom-5,6-dimethyl-1H-indol.

K roztoku (E)-2-(2-brom-3,4-dimethyl-6-nitrofenyl)-N,N-dimethyl-ethenaminu (2,5 g, 8,36 mmol, 1 eq) v EtOH (50 ml) bylo přidáno Fe (2,33 g, 41,8 mmol, 5 eq) a AcOH (5,02 g, 83,6 mmol, 4,78 ml, 10 eq). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován. Směs byla upravena na pH 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (2×50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 1/0 až 50/1) za vzniku 4-brom-5,6-dimethyl-1H-indolu (380 mg, 1,46 mmol, dvoukrokový výtěžek 18 %, čistota 86 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,12 (br s, 1H), 7,20–7,10 (m, 2H), 6,59–6,52 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Krok 3: 2-[(4-brom-5,6-dimethyl-indol-1-yl)methoxy]ethyl-trimethyl-silan. K roztoku 4-brom-5,6-dimethyl-1*H*-indolu (450 mg, 2,01 mmol, 1 eq) v THF (9 ml) byl při 0 °C přidán NaH (161 mg, 4,02 mmol, čistota 60 %, 2 eq). Reakce byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 15 minut v atmosféře N₂. Reakce se nechala zahřát na 25 °C a míchala se 0,5 hodiny. Reakce byla opět zchlazena na 0 °C. SEM-Cl (502 mg, 3,01 mmol, 533 ul, 1,5 eq) v THF (100 ul) byl přidán po kapkách při 0 °C. Po 5 minutách míchání se směs nechala zahřát na pokojovou teplotu (25 °C) a míchala se dalších 5 hodin. Po dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem chloridu amonného (20 ml), zředěna vodou (10 ml) a poté extrahována ethylacetátem (2×30 ml). Extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 1/0 až 50/1) za vzniku 2-[(4-brom-5,6-dimethyl-indol-1-yl)methoxy]ethyl-trimethyl-silanu (440 mg, 1,18 mmol, výtěžek 59 %, čistota 95 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,25 (s, 1H), 7,11 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,52–3,40 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 0,92–0,87 (m, 2H), -0,01 – -0,08 (m, 9H).

Krok A: terc-butyl 4-[7-[5,6-dimethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indol-4-yl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs terc-butyl 4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (meziprodukt 66, 450 mg, 1,04 mmol, 1 eq), 2-[(4-brom-5,6-dimethyl-indol-1-yl)methoxy]ethyl-trimethyl-silan (406 mg, 1,14 mmol, 1,1 eq), Pd₂(dba)₃ (191 mg, 208 umol, 0,2 eq), RuPhos (194 mg, 416 umol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (847 mg, 2,60 mmol, 2,5 eq) v toluenu (30 ml) byla odplyněna a poté zahřívána na 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EtOAc/MeOH 50/1 až 10/1) za vzniku terc-butyl 4-[7-[5,6-dimethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indol-4-yl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (106 mg, 135 umol, výtěžek 13 %, čistota 90 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 706.

Krok B: terc-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-[5,6-dimethyl-1-(2-trimethylsilylethoxymethyl)indol-4-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (70 mg, 99,2 umol, 1 eq) v DMF (0,35 ml) byl přidán TBAF (1M v THF, 496 ul, 5 eq) a následně ethan-1,2-diamin (8,94 mg, 149 umol, 9,95 ul, 1,5 eq). Směs byla míchána při 85 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla směs zředěna EtOAc (3 ml) a vodou (2 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn prep-TLC (DCM/MeOH 10/1) za vzniku *tert*-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50 mg, 60,8 umol, výtěžek 61 %, čistota 70 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 576.

Krok C: 7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. K roztoku *tert*-butyl 4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (45 mg, 78,2 umol, 1 eq) v DCM (70 ul) byla přidána TFA (89,1 mg, 782 umol, 57,9 ul, 10 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku 7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (60 mg, surovina, 2 TFA) jako žlutého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo v dalším kroku.

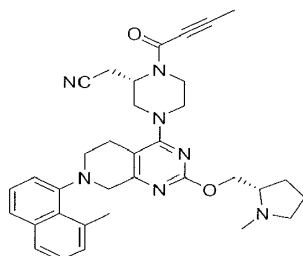
Krok D: 1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on. K roztoku 7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-4-piperazin-1-yl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (55 mg, 78,2 umol, 1 eq, 2 TFA) a TEA (158 mg, 1,56 mmol, 218 ul, 20 eq) v DCM (1 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán prop-2-enoylprop-2-enoát (9,86 mg, 78,2 umol, 1 eq). Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 minut. Po dokončení byla směs zklidněna MeOH (0,5 ml), zředěna vodou (5 ml) a poté extrahována DCM (2×10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1 až 10/1) a prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10um; mobilní fáze: [voda (0,1% TFA)-ACN]; B%:

16%–43%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, extrahovány DCM (2×15 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny 1-[4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-yl]prop-2-en-1-onu (PŘÍKLAD 457, 9,81 mg, 18,3 umol, dvoukrokový výtěžek 23 %, čistota 98,8 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 530.

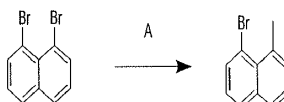
Podmínka SFC: OJ-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

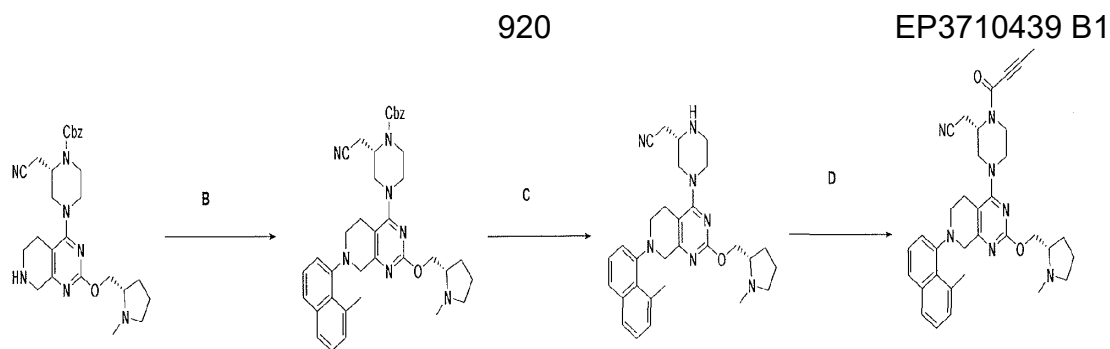
¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,22 (br s, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,07–7,03 (m, 1H), 6,60 (dd, *J* = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,53–6,48 (m, 1H), 6,34 (dd, *J* = 2,0, 16,9 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 2,0, 10,4 Hz, 1H), 4,49–4,10 (m, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,76–3,38 (m, 8H), 3,13 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,02–2,56 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,34–2,25 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,84–1,71 (m, 3H).

Příklad 458



2-((*S*)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril





Krok A: 1-brom-8-methylnaftalen: K roztoku 1,8-dibromnaftalenu (33,8 g, 118 mmol) v THF (200 ml) ochlazeného na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ bylo přidáno butyllithium (49,6 ml, 124 mmol) takovou rychlostí, aby vnitřní teplota nepřesáhla $-69\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po úplném přidání byla reakce ochlazena na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a methyljodid (14,8 ml, 236 mmol) byl přidán v jedné dávce tak, aby se vnitřní teplota zvýšila na $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Po přidání methyljodidu byla lázeň se suchým ledem a acetonem odstraněna a reakce zahřata na pokojovou teplotu. Reakce byla následně přelita do solanky a vodná vrstva byla extrudována EtOAc (300 ml) a organické látky byly odděleny. Organické látky byly následně vysušeny nad mgSO_4 , zkoncentrovány ve vakuu a zbytek byl chromatografován za použití hexanu jako eluentu za vzniku bílé pevné látky (24 g). Pevná látka byla následně rozpuštěna v IPA (cca 60 ml) a suspenze byla zahřata na $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, při čemž se pevné látky rozpustily. Roztok byl odstraněn z ohřevu a ochlazen na pokojovou teplotu během 2 hodin. Vzniklá suspenze byla přefiltrována a pevné látky byly vysušeny ve vakuu za vzniku 1-brom-8-methylnaftalenu (16 g, 72,4 mmol, výtěžek 61 %, čistota $>95\%$).

Krok B: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Roztok Xantphosu (4,5 g, 7,8 mmol) a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,5 g, 3,9 mmol) v dioxanu (100 ml) byl 15 minut odplynován argonem a poté byl roztok 20 minut zahříván při $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Roztok byl ochlazen na pokojovou teplotu a k roztoku byly přidány benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (9,8 g, 19 mmol), 1-brom-8-methylnaftalen (13 g, 58 mmol), Cs_2CO_3 (32 g, 97 mmol), a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,5 g, 3,9 mmol), a směs byla dalších 20 minut odplynována argonem a reakce byla zahřívána na $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ přes noc. Reakce byla následně ochlazena na pokojovou teplotu, přefiltrována přes OFF papír a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl dále 3krát chromatografován za použití 1–10% (MeOH+2% NH_4OH)/DCM za vzniku benzyl(S)-

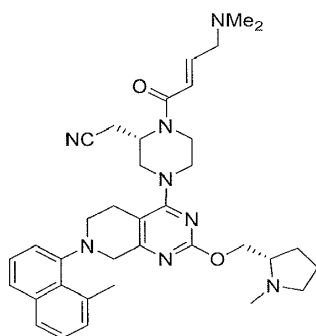
2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (7,8 g, 12 mmol, výtěžek 62 %). ESI+APCI MS m/z 646,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril:

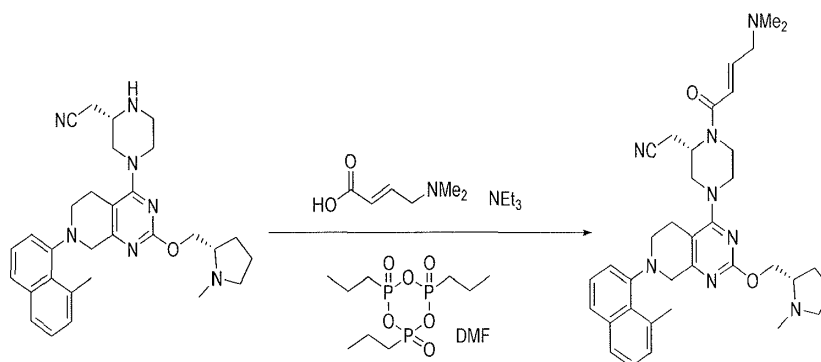
Roztok benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (7,8 g, 12 mmol) v poměru 1 : 1 EtOH/THF (100 ml) byl po dobu 5 minut odplynován N₂, následně bylo přidáno Pd/C (2,6 g, 2,4 mmol). Suspenze byla následně odplyněna ve vakuu a probublána H₂ (3×). Při třetím probublání byla směs míchána pod balónkem s vodíkem přes noc. Suspenze byla opět odplyněna N₂ a suspenze přefiltrována přes celit. Spojený filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a pevné látky byly chromatografovány za použití 1–10% (MeOH+2% NH₄OH)/DCM jako eluentu za vzniku 2-(((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (5,0 g, 9,8 mmol, výtěžek 81 %).

Krok D: 2-(((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při 0 °C byl do 25 ml RBF s obsahem N,N-dimethylformamidu (1954 µl, 0,391 mmol) přidán 2-(((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (200 mg, 0,391 mmol) a triethylamin (136 µl, 0,977 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a zároveň byla v jedné dávce přidána kyselina but-2-ynová (49,3 mg, 0,586 mmol). Do míchané směsi byl pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (175 µl, 0,293 mmol). Reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Byla přidána voda a pevné látky byly odfiltrovány. Pevné látky byly přečištěny silikagelem (5–18% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny 2-(((S)-1-(but-2-ynoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 458, 110 mg, 0,190 mmol, výtěžek 49 %). ESI+APCI MS m/z 578,3 [M+H]⁺.

Příklad 459



2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok

A: 2-((S)-1-((E)-4-(dimethylamino)but-2-enoyl)-4-(7-(8-

methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Míchaná směs 2-((S)-

4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu

(100 mg,

0,1954 mmol), (E)-4-(dimethylamino)but-2-enové kyseliny (37,86 mg, 0,2932 mmol)

a N,N-dimethylformamidu (2 ml, 25,58 mmol) byla ochlazena na ledové solné lázni a v jedné dávce byl přidán triethylamin (0,02724 ml, 0,1954 mmol), následovaný 2,4,6-

tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosfin 2,4,6-trioxidem, 50% v EtOAc (0,1745 ml,

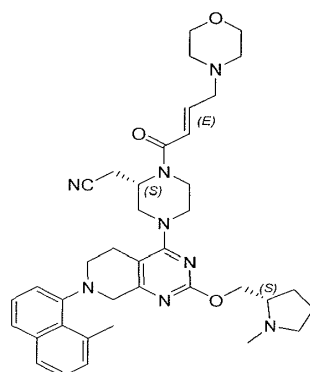
0,2932 mmol). Reakční směs byla zahřáta na pokojovou teplotu po dobu 5 minut, poté byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodiny. Reakční směs se rozdělila mezi

EtOAc (50 ml) a 0,5M Na₂CO₃ (20 ml), organické látky se oddělily, organická vrstva byla promyta vodou a solankou (po 10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve

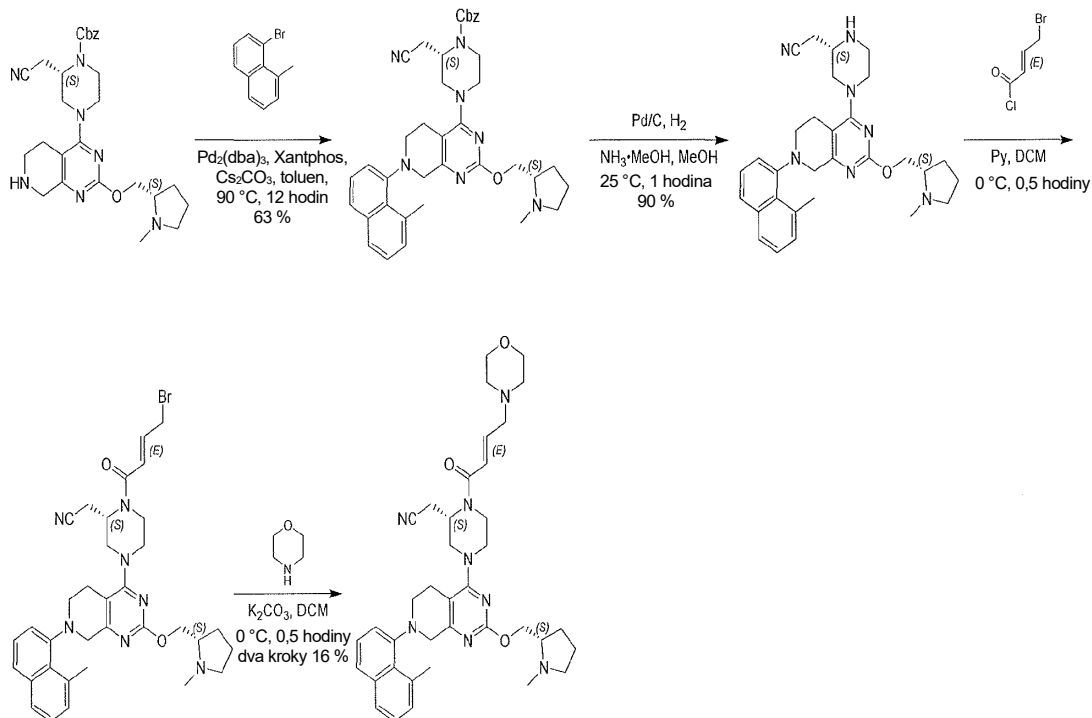
vakuu. Chromatografie na silikagelu v 5 až 10% MeOH + 0,5% NH₄OH v DCM poskytla

surový produkt, který byl přečištěn na reverzní fázi, Gilson, 5 až 95% MeCN + 0,1% TFA ve vodě. Cílové frakce byly sloučeny, bazifikovány 2M Na₂CO₃ a extrahovány DCM (3×20 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Pevný zbytek byl rozpuštěn v DCM (3 ml), přefiltrován a odpařen, čímž byla získána požadovaná titulní sloučenina ve formě bezbarvé pevné látky (PŘÍKLAD 459, 40 mg, 33 %). ESI+APCI MS m/z 623,3 [M+H]⁺.

Příklad 460



2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpiperolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)4-morfolinobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 500 mg, 989 umol, 1,0 eq), Pd₂(dba)₃ (181 mg, 198 umol, 0,20 eq), Xantphosu (172 mg, 297 umol, 0,30 eq) a Cs₂CO₃ (967 mg, 2,97 mmol, 3,0 eq) v toluenu (5,0 ml) byl přidán 1-brom-8-methyl-naftalen (meziprodukt 69, 284 mg, 1,29 mmol, 1,30 eq). Směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (4×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na flash koloně s reverzní fází (C18, 0,1% v kyselině mravenčí, 0–70% acetonitril) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 619 umol, výtěžek 63 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 646.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (700 mg, 1,08 mmol, 1,0 eq) a NH₃•MeOH (20,0 ml, čistota 30 %) v methanolu (20,0 ml) bylo přidáno Pd/C (200 mg, čistota 10 %). Směs byla 3krát probublána dusíkem. Poté byla směs míchána ve vodíkové atmosféře (15 psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celit, filtrační koláč byl promyt tetrahydrofuranem (20,0 ml). Matečný roztok byl odebrán a zkoncentrován ve vakuu za vzniku produktu 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (500 mg, 977 umol, výtěžek 90 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 7,43–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,19 (m, 2H), 4,43–4,33 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 6,8, 18,0 Hz, 1H), 4,17–4,08 (m, 1H), 4,07–3,89 (m, 1H), 3,89–3,70 (m, 2H), 3,52–3,45 (m, 2H), 3,38–3,20 (m, 1H), 3,19–3,04 (m, 4H), 3,03–

2,94 (m, 2H), 2,93–2,82 (m, 4H), 2,70–2,60 (m, 1H), 2,60–2,49 (m, 3H), 2,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,31–2,22 (m, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,88–1,76 (m, 3H).

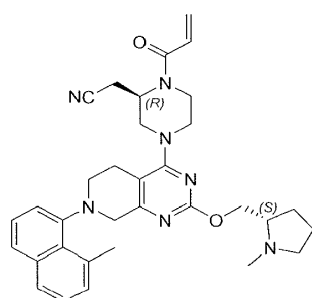
Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (250 mg, 489 μmol , 1,0 eq) a pyridinu (309 mg, 3,91 mmol, 316 μl , 8,0 eq) v dichlormethanu (4,0 ml) byl přidán (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (359 mg, 1,95 mmol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku produktu 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (330 mg, surový) jako žlutého oleje. Produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 658.

Krok D: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-morfolinobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, surový) a K_2CO_3 (630 mg, 4,55 mmol, 10,0 eq) v dichlormethanu (2,0 ml) byl přidán morfolin (238 mg, 2,73 mmol, 241 μl , 6,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-morfolinobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 460, 48,2 mg, 72,5 μmol , výtěžek 16 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 665.

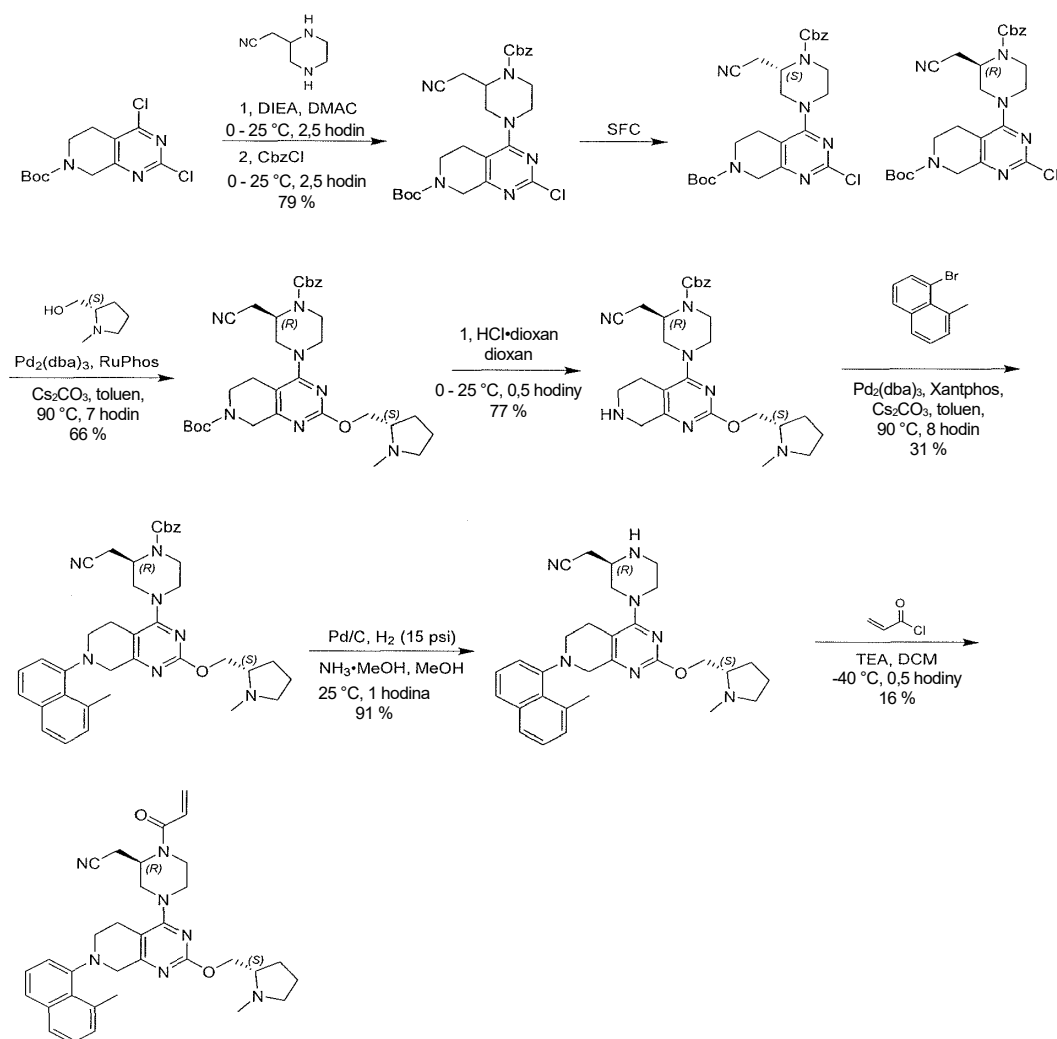
^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 7,6, 15,2$ Hz, 1H), 7,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 7,02–6,91 (m, 1H), 6,55–6,39 (m, 1H), 5,23–4,47 (m, 1H), 4,40–4,33 (m, 1H),

4,31–4,19 (m, 1H), 4,19–4,09 (m, 2H), 4,07–3,83 (m, 2H), 3,81–3,64 (m, 5H), 3,59–3,40 (m, 2H), 3,24–3,13 (m, 4H), 3,12–2,94 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,75–2,54 (m, 3H), 2,50 (br s, 4H), 2,48–2,45 (m, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,10–2,00 (m, 1H), 1,87–1,71 (m, 3H).

Příklad 461



2-[(2R)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetoneitril



Krok A: *tert*-butyl 4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 2,4-dichlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*] pyrimidin-7-karboxylátu (3 g, 9,86 mmol, 1 eq) v DMAC (60 ml) byl přidán DIEA (3,82 g, 29,6 mmol, 5,15 ml, 3 eq) a 2-piperazin-2-ylacetonitril (meziprodukt 62, 2,15 g, 10,9 mmol, 1,1 eq, 2HCl) při 0 °C. Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1,5 hodiny. Poté byl k roztoku přidán DIEA (2,55 g, 19,7 mmol, 3,43 ml, 2 eq) a benzylochloformiát (2,52 g, 14,8 mmol, 2,10 ml, 1,5 eq) při 0 °C. Směs byla míchána při 25 °C po dobu dalších 2,5 hodin. K reakční směsi byla přidána H₂O (40 ml) a ethylacetát (100 ml). Oddělená organická fáze byla promyta 5% vodným roztokem kyseliny citronové (1×40 ml), nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ (1×40 ml) a solankou (1×40 ml), vysušena nad síranem sodným a přefiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl triturován *methyl-tert-butyl etherem* (25 ml) za vzniku čistého *tert*-butyl 4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (4,10 g, 7,62 mmol, výtěžek 79 %, čistota 98 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 527.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,43–7,29 (m, 5H), 5,17 (s, 2H), 4,71–4,55 (m, 2H), 4,48–4,37 (m, 1H), 4,21–3,97 (m, 2H), 3,92–3,67 (m, 2H), 3,40–3,20 (m, 3H), 3,09 (dt, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,88–2,57 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

Podmínky SFC (40935): Kolona: Chiralcel OD-3 50×4,6 mm I.D., 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

Krok B: *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl) piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. *tert*-butyl 4-[4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (2,20 g, 4,17 mmol, 1 eq) byl separován pomocí SFC (kolona: OD (250 mm * 30 mm, 10 um); mobilní fáze: [0,1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 40%–40%, 3,1 min.: 180 min.). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl) piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (940 mg, 1,78 mmol, výtěžek 43 %, čistota 99,7 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 527.

Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OD-3 50×4,6 mm I.D., 3 um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5% do 40%, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

Krok C: *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Směs *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (290 mg, 550 umol, 1 eq), [(*2S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (127 mg, 1,10 mmol, 131 ml, 2 eq), Pd₂(dba)₃ (60,5 mg, 66,0 umol, 0,12 eq), RuPhos (51,4 mg, 110 umol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (448 mg, 1,38 mmol, 2,5 eq) v toluenu (20 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 7 hodin v atmosféře N₂. K reakční směsi byla přidána H₂O (1×25 ml) a ethylacetát (2×25 ml). Oddělená organická fáze byla promyta solným roztokem (1×100 ml), vysušena nad síranem sodným a poté přefiltrována. Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn ethylacetátem (50 ml) a okyselen vodným roztokem HCl (1 mol/l) na pH 3~4. K oddělené vodné vrstvě byl přidán ethylacetát (60 ml) a bazifikován nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ na pH 8~9. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (225 mg, 0,36 mmol, výtěžek 66 %, čistota 97,7 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 606.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,47–7,30 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,73–4,52 (m, 2H), 4,44–4,26 (m, 2H), 4,22–4,14 (m, 1H), 4,03–3,74 (m, 3H), 3,41–3,21 (m, 3H), 3,08 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,97 (dt, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,89–2,53 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,38–2,10 (m, 2H), 2,08–2,03 (m, 1H), 1,89–1,65 (m, 3H), 1,48 (s, 9H).

Podmínka SFC: Kolona: Chiralpak AD – 3 50×4,6 mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5% do 40%, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

Krok D: benzyl (2R)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku *tert*-butyl 4-[(3*R*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (620 mg, 1,02 mmol, 1 eq) v dioxanu (12 ml) byl přidán HCl/dioxan (4M, 12,4 ml, 48,5 eq) při 0 °C. Směs byla míchána při 25 °C po dobu 0,5 hodin. Kapalina byla dekantována a zbytek byl zkoncentrován ve vakuu. Benzyl (2*R*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (470 mg, surový, HCl) byl získán jako žlutý olej, který byl rozpuštěn v DCM (10 ml). Směs byla bazifikována nasyceným vodným roztokem uhličitanu sodného na pH 9. Organická fáze byla oddělena, promyta solankou (1×5 ml), přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku dostatečně čistého zbytku bez dalšího čištění. Benzyl (2*R*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 718 umol, výtěžek 77 %, čistota 90,8 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 506.

Krok E: benzyl (2R)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl (2*R*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (210 mg, 415 umol, 1 eq), 1-brom-8-methyl-naftalenu (meziprodukt 69, 119 mg, 540 umol, 1,3 eq) Pd₂(dba)₃ (76,1 mg, 83,1 umol, 0,2 eq), Cs₂CO₃ (406 mg, 1,25 mmol, 3 eq) a Xantphosu (72,1 mg, 125 umol, 0,3 eq) v toluenu (7 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. K reakční směsi byla přidána H₂O (1×20 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (2×20 ml). Extrakty byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn ethylacetátem (50 ml) a okyselen na pH 3~4 vodným roztokem HCl (1 mol/l). K vodné vrstvě byl přidán ethylacetát (60 ml) a vrstva byla bazifikována na pH 8~9 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/methanol 50/1 až 5/1). Benzyl (2*R*)-2-(kyanomethyl)-

4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (86 mg, 0,128 mmol, výtěžek 31 %, čistota 96,0 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 646.

Krok E: 2-[(2*R*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku benzyl(2*R*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 201 umol, 1 eq) v MeOH (15 ml) bylo přidáno Pd/C (25 mg, 15,5 umol, čistota 10 %) a NH₃•MeOH (15,5 umol, 15 ml, čistota 20 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován přes podložku z celitu. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. 2-[(2*R*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, 0,183 mmol, výtěžek 91 %, čistota 93,5 %) byl získán jako žlutá pevná látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

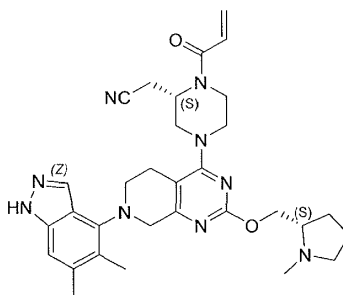
Krok F: 2-[(2*R*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*R*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 195 umol, 1 eq) a TEA (198 mg, 1,95 mmol, 272 ul, 10 eq) v DCM (10 ml) byl po částech přidán prop-2-enoylchlorid (17,7 mg, 195 umol, 15,9 ul, 1 eq). Po 30 minutách míchání při -40 °C byla směs zklidněna MeOH (2 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methanol = 10/1 až 10/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 25%–45%, 7,8 min.) a (kolona: Gemini 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 57%–87%, 12 min.). Požadované frakce byly zkoncentrovány za sníženého tlaku, aby se odstranil acetonitril, a poté lyofilizovány. Titulní sloučenina 2-[(2*R*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD

461, 17,6 mg, 31,0 umol, výtěžek 16 %, čistota 100 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 566.

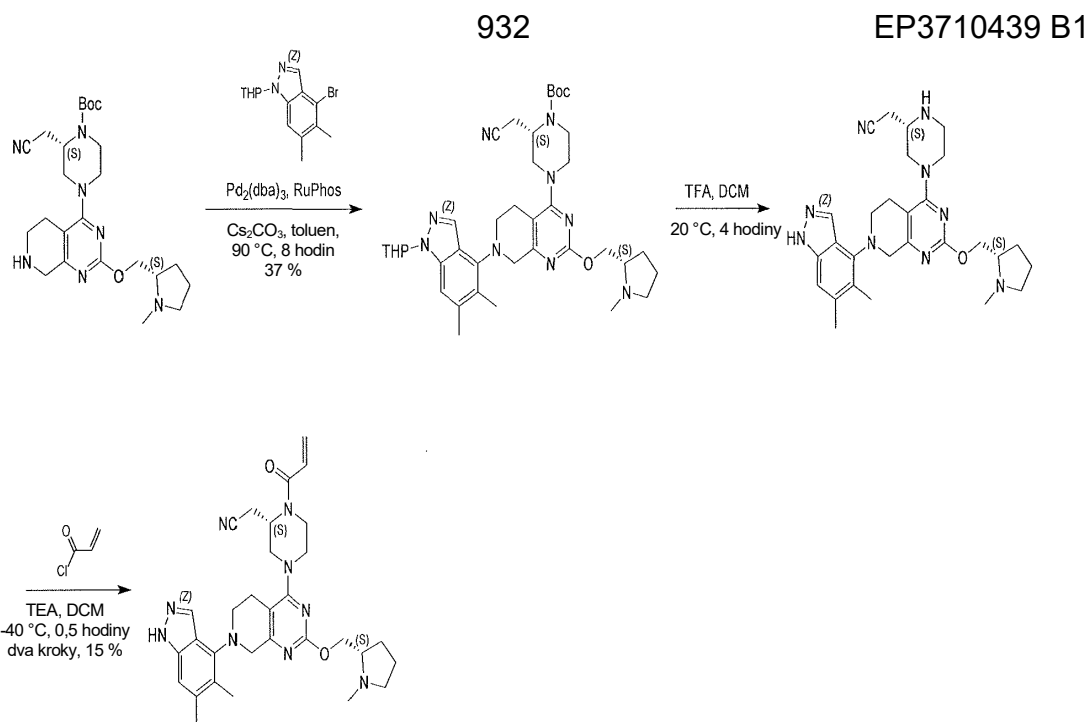
Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 50×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H nmR (400M Hz, chloroform-d) δ = 7,77–7,63 (m, 2H), 7,48–7,32 (m, 2H), 7,31–7,18 (m, 2H), 6,61 (br s, 1H), 6,48–6,37 (m, 1H), 5,85 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,27–4,49 (m, 1H), 4,45–4,33 (m, 1H), 4,33–4,06 (m, 4H), 4,05–3,62 (m, 3H), 3,61–3,34 (m, 2H), 3,33–2,99 (m, 5H), 2,94 (s, 3H), 2,88–2,77 (m, 1H), 2,75–2,57 (m, 2H), 2,54–2,44 (m, 3H), 2,30 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,15–1,95 (m, 1H), 1,95–1,79 (m, 3H).

Příklad 462



2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril



^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,99 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,66 (dd, J = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,40 (br dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 4,09–3,97 (m, 3H), 3,90 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,80–3,71 (m, 1H), 3,50 (br t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,25 (br s, 2H), 3,09 (br t, J = 7,6 Hz, 1H), 2,99 (br t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,83–2,51 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,31–2,24 (m, 1H), 2,21–2,13 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 1,90–1,69 (m, 8H), 1,52 (s, 9H).

Krok

B: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *terc*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (720 mg, 1,03 mmol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3 ml, 39,4 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla směs zředěna DCM (10 ml) a neutralizována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Poté byla vodná fáze extrahována EtOAc (2×30 ml). Organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (880 mg, surový) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 516.

Krok

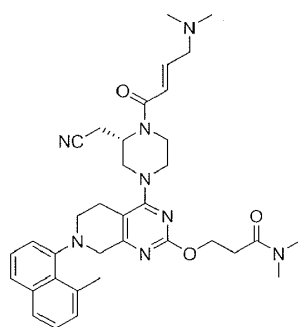
C: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, surový) a TEA (177 mg, 1,75 mmol, 243 ml) v DCM (4 ml) byl při -40 °C po kapkách přidán prop-2-enoylchlorid (13,2 mg, 145 umol, 11,9 ul). Po 30 minutách míchání při -40 °C byla směs zchlazena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (1 ml) a extrahována DCM (2×10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 1/0 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Gemini 200*30 10μ; mobilní fáze: [voda (10 mM NH₄HCO₃) – ACN]; B%: 40%–70%, 6,0 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny (2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-

6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-prop-2-enoyl-piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 462, 15,6 mg, 27,2 umol, dvoukrokový výtěžek 15 %, čistota 99,6 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:570.

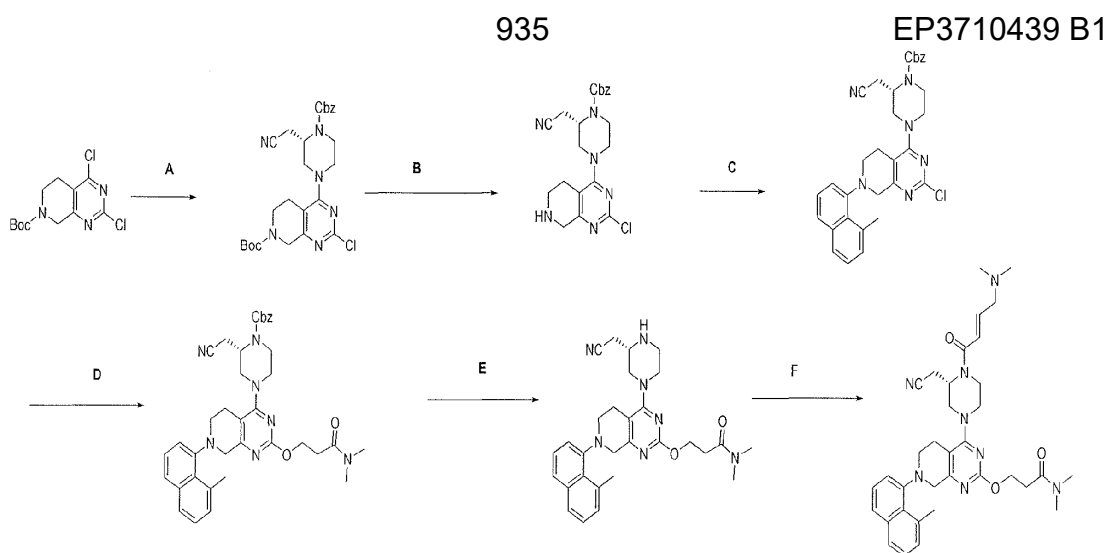
Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 10,26 (br s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,57 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,39 (dd, *J* = 1,2, 16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,12–4,38 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 4,23–3,84 (m, 4H), 3,73–3,40 (m, 3H), 3,32 (br s, 1H), 3,10 (br t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,98–2,61 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,32–2,24 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,91–1,78 (m, 3H).

Příklad 463



(*S,E*)-3-((4-(3-(kyanomethyl)-4-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxy)-*N,N*-dimethylpropanamid



Krok A: terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát hydrochlorid (10 g, 34 mmol) byl rozpuštěn v DMA (68 ml, 34 mmol). K roztoku byl dále přidán terc-butyl 2,4-dichlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (9,3 g, 30 mmol) a následně Hunigova báze (24 ml, 135 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla následně přelita do zásadité vody a extrahována MTBE. Organické látky byly promyty další vodou, solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Koncentrát byl poté chromatografován za použití 10→70% EtOAc/hexanu jako eluentu za vzniku terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (12 g, výtěžek 67 %). ESI+APCI MS m/z 580,3 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Terc-butyl (S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (1,5 g, 2,8 mmol) byl rozpuštěn v DCM (28 ml, 2,8 mmol) a ošetřen roztokem kyseliny chlorovodíkové (4,0M v 1,4-dioxanu) (3,6 ml, 14 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Organické látky byly promyty 1M NaOH. Vodná vrstva byla extrahována DCM (2×). Spojené organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄, zkoncentrovány ve vakuu a použity jako surový benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,2 g, výtěžek 99 %). ESI+APCI MS m/z 427,2 [M+H]⁺.

Krok

C: benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-

karboxylát: Tris(dibenzylideneaceton)dipalladium(0) (0,51 g, 0,56 mmol) a Xantphos (0,54 g, 1,1 mmol) byly rozpuštěny v 1,4-dioxanu (28 ml, 2,8 mmol) a probublávány argonem po dobu 5 minut, následovalo míchání při 100 °C v atmosféře argonu po dobu 15 minut. Reakce byla následně ochlazena na pokojovou teplotu. K reakci byl přidán benzyl(S)-4-(2-chlor-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,2 g, 2,8 mmol), 1-brom-8-methylnaftalen (1,9 g, 8,4 mmol) a uhličitan cesný (2,7 g, 8,4 mmol) v atmosféře argonu. Reakce byla uzavřena pod argonem a míchána přes noc při 100 °C. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu a přefiltrována přes GF/F papír. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a přečištěn chromatografií na normální pomocí CombiFlash s použitím 0%→75% hexany/EtOAc jako eluentu za vzniku benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,45 g, výtěžek 28 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Krok

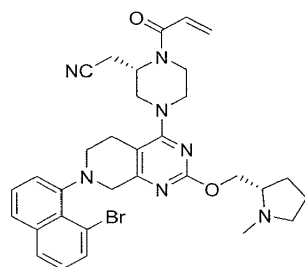
D: benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(3-(dimethylamino)-3-oxopropoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-karboxylát: V mikrovlnné trubici byl roztok benzyl(S)-4-(2-

chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 0,441 mmol) v dioxanu (4408 µl, 0,441 mmol) sycen argonem po dobu 5 minut. K roztoku byly postupně přidány 3-hydroxy-N,N-dimethylpropanamid (155 mg, 1,32 mmol), uhličitan cesný (431 mg, 1,32 mmol), methanesulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (37,5 mg, 0,0441 mmol) v atmosféře argonu a reakce byla dalších 5 minut sycena argonem. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána na 100 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán ethylacetát. Reakce byla přefiltrována přes GF/F papír a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn flash chromatografií s elucí 0 →20% MeOH + 2% NH₄OH/DCM. Všechny frakce obsahující čistý požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(3-(dimethylamino)-3-oxopropoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3,4-dihydropyrazin-1(2H)-karboxylátu (140 mg, výtěžek 49,2 %). ESI+APCI MS m/z 648,3 [M+H]⁺.

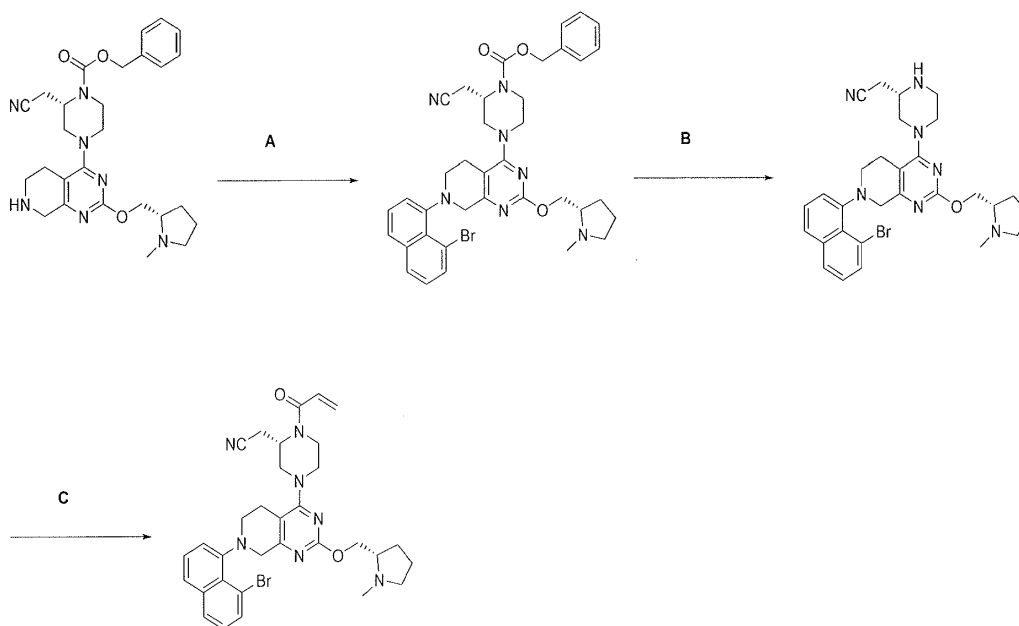
Krok E: (S)-3-((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamid: Roztok benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(3-(dimethylamino)-3-oxopropoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 0,216 mmol) v EtOH (2161 µl, 0,216 mmol) a THF (2161 µl, 0,216 mmol) byl po dobu 5 minut probubláván N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (57,5 mg, 0,0540 mmol) (typ Degussa, 10 hm. %, 50 % H₂O) a reakce byla uzavřena a proplachována N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok byl míchán v atmosféře H₂ přes noc. Směs byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku surového (S)-3-((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamidu (111 mg, výtěžek 100,0 %). ESI+APCI MS m/z 514,3 [M+H]⁺.

Krok F: (S,E)-3-((4-(3-(kyanomethyl)-4-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamid: Do 25ml baňky s kulatým dnem obsahující dichlormethan (2161 µl, 0,216 mmol) chlazený na 0 °C byl přidán (S)-3-((4-(3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamid (111 mg, 0,216 mmol) a Hunigova báze (226 µl, 1,30 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina (E)-4-(dimethylamino)but-2-enová (167 mg, 1,30 mmol). Poté byl do míchací směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (772 µl, 1,30 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla ošetřena zásaditou vodou a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3×). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a přečištěny na zařízení Gilson (prep HPLC) elucí 5→95% ACN + 0,1% TFA/voda + 0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny, zředěny 1M NaOH a vodná vrstva extrahována DCM. Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny (S,E)-3-((4-(3-(kyanomethyl)-4-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)-N,N-dimethylpropanamid (17,6 mg, výtěžek 13,0 %). ESI+APCI MS m/z 625,4 [M+H]⁺.

Příklad 464



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



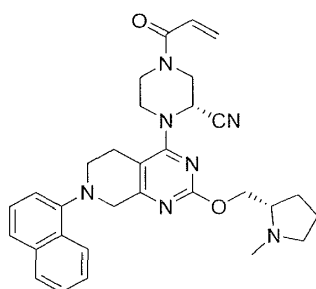
Krok A: Benzyl (S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 0,396 mmol), Cs₂CO₃ (644 mg, 1,98 mmol), 1,8-dibromnaftalen (339 mg, 1,19 mmol), Pd₂(dba)₃ (72,4 mg, 0,0791 mmol) a Xantphos (91,6 mg, 0,158 mmol) byly zředěny toluenem (1582 µl, 0,396 mmol). Reakce byla probublána argonem, uzavřena a zahřívána na 100 °C. Po 23 hodinách míchání byla reakce ochlazena a zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 1–10% methanol/DCM (s 1% NH₄OH jako aditivem) za vzniku benzyl(S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-

5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (68 mg, výtěžek 24,2 %). ESI+APCI MS m/z 712,2 [M+H]⁺.

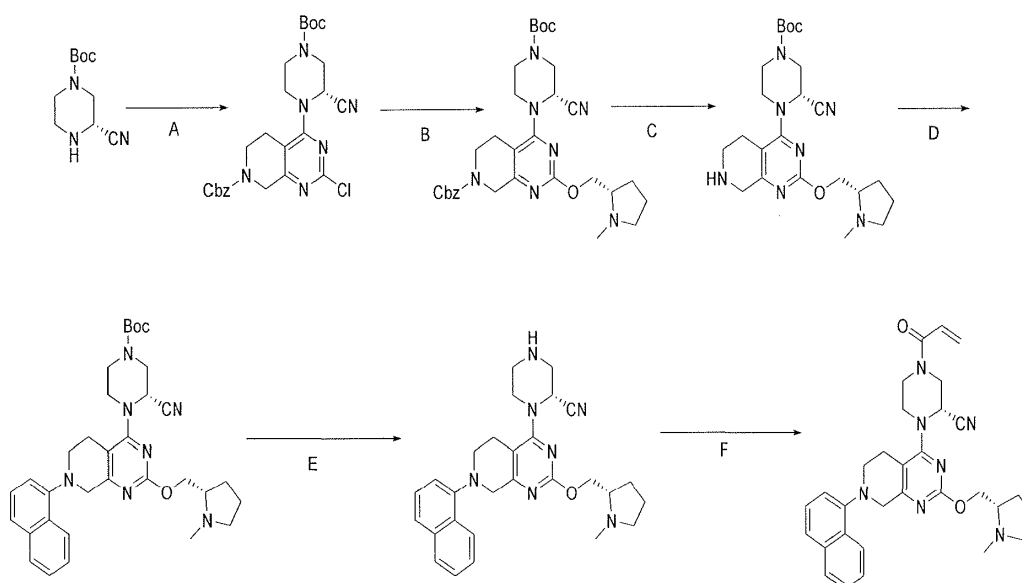
Krok B: 2-((S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Benzyl (S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (25 mg, 0,035 mmol) byl zředěn TFA (2 ml), umístěn do dusíkové atmosféry a zahřát na 90 °C. Po 2 hodinách míchání byla reakce ochlazena a zkoncentrována. Materiál byl zředěn DCM a promyt nasyceným hydrouhličitanem sodným. DCM byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (s 1% NH₄OH jako aditivem) za vzniku 2-((S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (8 mg, výtěžek 39 %). ESI-APCI MS m/z 578,2 [M+H]⁺.

Krok C: 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (8 mg, 0,014 mmol) byl zředěn DCM (200 ul) a následně byl přidán akryloylchlorid (1,4 mg, 0,015 mmol) a DIEA (4,8 μl, 0,028 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna nasyceným uhličitanem sodným a dvakrát extrahována DCM. DCM byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (s 1% NH₄OH jako aditivem) za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-bromnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 464, 6 mg, výtěžek 69 %). ESI+APCI MS m/z 632,2 [M+H]⁺.

Příklad 465



(R)-4-akryloyl-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karbonitril



Krok A: benzyl (R)-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-2-kyanopiperazin-1-yl)-2-chlor-5, 8-dihydropyrido [3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Směs benzyl-2,4-dichlor-5,6-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(8H)-karboxylátu (700 mg, 2,07 mmol), R-1-N-Boc-3-kyanopiperazinu (656 mg, 3,10 mmol), N,N-dimethylacetamidu (1 ml) a N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminu (0,433 ml, 2,48 mmol) byla míchána při 60 °C v atmosféře dusíku po dobu 48 hodin. Reakční směs byla ochlazená, rozdělena mezi MTBE (50 ml) a 0,2M Na₂CO₃ (15 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Materiál krystalizoval po zředění s MTBE (5 ml). Matečný roztok byl dekantován a pevná látka byla promyta MTBE (2×1 ml), následovalo čištění na silikagelu za použití 40–60% EtOAc/hexanu jako eluentu, čímž byl získán produkt (308 mg, 29 %). ESI+APCI MS m/z 513,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl 4-((R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-2-kyanopiperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: Směs benzyl(R)-4-(4-(terc-butoxykarbonyl)-2-kyanopiperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (308 mg, 0,600 mmol), Cs₂CO₃ (587 mg, 1,80 mmol), methanesulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 51,1 mg, 0,0600 mmol), (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu (346 mg, 3,00 mmol) a 1,4-dioxan (4 ml) byla probublána N₂ a lahvička byla uzavřena a reakce míchána při 70 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla rozdělena mezi vodu (5 ml) a EtOAc (20 ml) a organická vrstva byla oddělena. Organické látky byly promyty vodou a solným roztokem (po 3 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 4% MeOH + 0,4% NH₄OH/DCM jako eluentu, čímž byl získán produkt ve formě směsi izomerů (214 mg o čistotě ~60 %, 36 %). ESI+APCI MS m/z 592,3 [M+H]⁺.

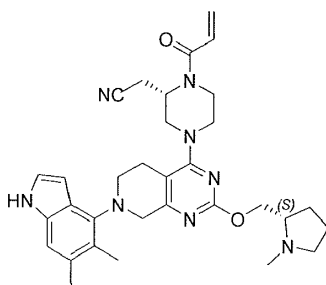
Krok C: terc-butyl (R)-3-kyano-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs surového benzyl 4-((R)-4-(terc-butoxykarbonyl)-2-kyanopiperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (214 mg, 0,362 mmol), methanolu (7 ml, 0,362 mmol) a palladia na uhlíku (20 mg, 5 %, *typ Degussa E101 NO/W*) byla odplyněna a míchána v atmosféře vodíku po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes celit (2 ml), celit byl promyt MeOH (3×3 ml) a Spojené organické látky byly odpařeny ve vakuu za vzniku produktu, který byl použit v surovém stavu v další reakci. ESI+APCI MS m/z 458,3 [M+H]⁺.

Krok D: terc-butyl (R)-3-kyano-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: Směs terc-butyl (R)-3-kyano-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (165 mg, 0,361 mmol), Cs₂CO₃ (352 mg, 1,08 mmol), dioxanu (0,5 ml), 1-jodnaftalenu (0,0790 ml, 0,541 mmol) a methanesulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladia(II) (RuPhos-Pd-G4, 0,1 eq, 30,7 mg, 0,0361 mmol) byla probublána dusíkem, baňka byla uzavřena a míchána při 70 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla ochlazená a rozdělena mezi EtOAc (20 ml)

a vodu (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla promyta vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 4% MeOH + 0,4% NH₄OH/DCM jako eluentu za vzniku produktu (120 mg, 57 %). ESI+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

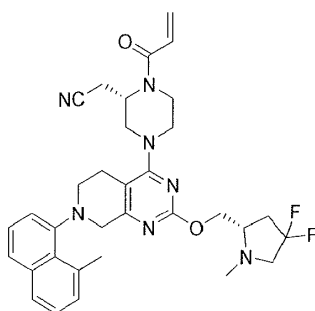
Krok E: (R)-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karbonitril: (Terc-butyl (R)-3-kyano-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (120 mg, 0,206 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (0,5 ml) a ochlazen na 0 °C, následně byla přidána 4M HCL (1,03 ml, 4,11 mmol) a reakce byla míchána 1 hodinu při zahřívání na pokojovou teplotu. Směs byla odpařena ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi DCM (10 ml) a 2M Na₂CO₃ (0,5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly vysušeny nad Na₂CO₃, přefiltrovány a odpařeny ve vakuu. Materiál byl použit v surovém stavu v další reakci. ESI+APCI MS m/z 484,2 [M+H]⁺.

Krok F: (R)-4-akryloyl-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karbonitril:
Roztok (R)-1-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-karbonitrilu (79 mg, 0,1634 mmol) v DCM (5 ml) byl během míchání ochlazen na -30 °C, následovalo přidání triethylaminu (68,31 µl, 0,4901 mmol) a akryloylchloridu (26,54 µl, 0,3267 mmol). Po 5 minutách při -30 °C byla reakce zklidněna přidávkem MeOH (0,05 ml) a reakce byla zahřáta na pokojovou teplotu. Organické látky byly následně odděleny a promyty 0,5M Na₂CO₃ (4 ml), vysušeny nad Na₂CO₃ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 4% MeOH + 0,4% NH₄OH/DCM jako eluentu za vzniku titulní sloučeniny (PŘÍKLAD 465, 17 mg, 19 %). ESI+APCI MS m/z 538,3 [M+H]⁺.

Příklad 466

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Titulní sloučenina se připraví podle **příkladu 454**, přičemž meziprodukt 66 je v kroku A substituován *tert*-butyl 4-[2-[[2-(S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátem.

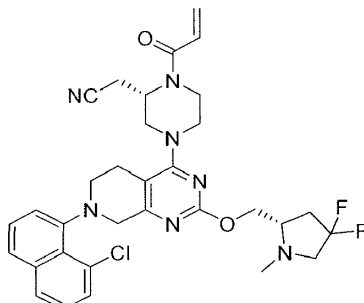
Příklad 467

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina se připraví podle **příkladu 447** substitucí benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu v **příkladu 447**, krok A pro benzyl (S)-4-(2-

chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát v **příkladu 447**, krok A.

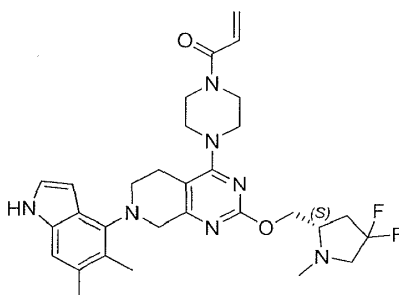
Příklad 468



2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina se připraví podle **příkladu 447** substitucí benzyl(S)-4-(2-chlor-7-(8-chloronaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu v **příkladu 447**, krok A pro benzyl (S)-4-(2-chlor-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát v **příkladu 447**, krok A.

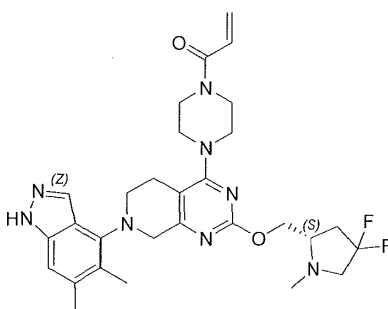
Příklad 469



(S)-1-(4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Titulní sloučenina se připraví podle PŘÍKLADU 457 substitucí produktu 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethanol z PŘÍKLADU 139, krok B za [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol při přípravě meziprojektu 66, krok E, a dále následují kroky B–D podle PŘÍKLADU 457.

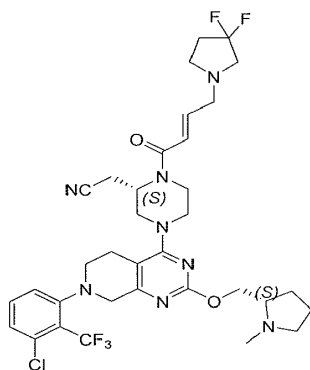
Příklad 470



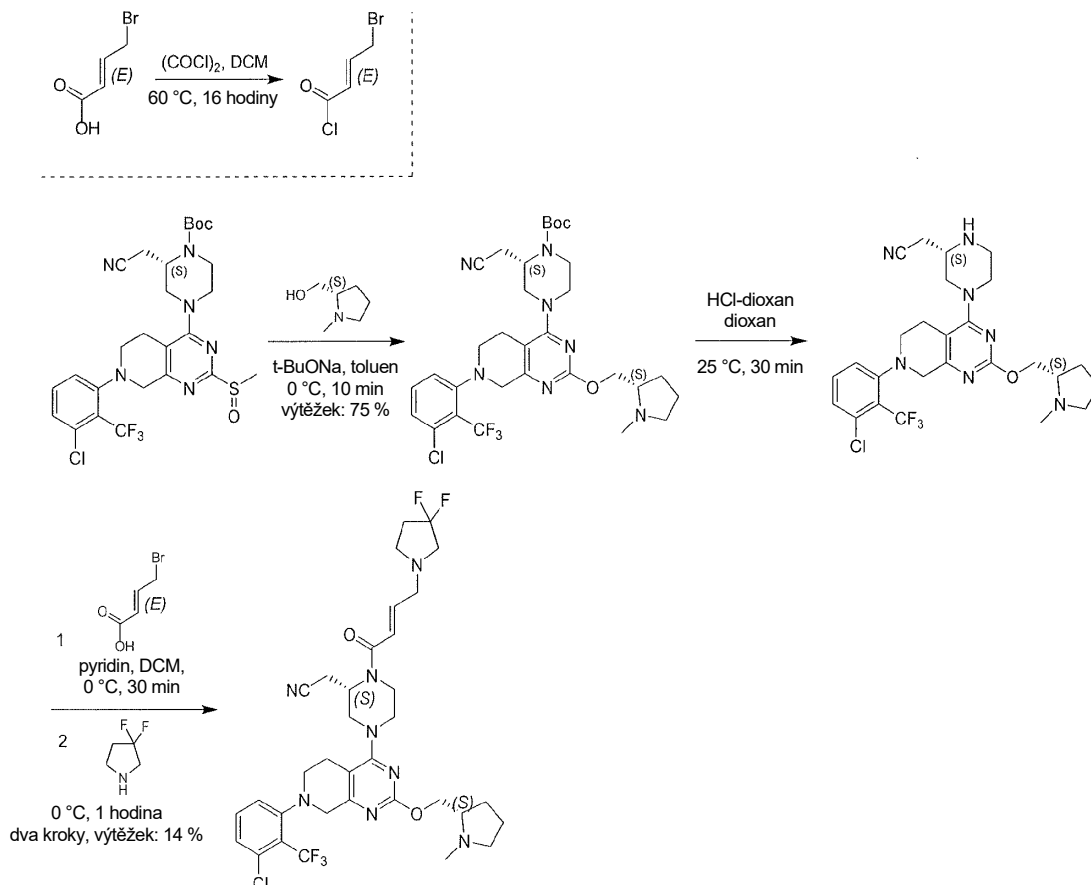
(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on

(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-2-en-1-on: Titulní sloučenina se připraví podle **příkladu 453** substitucí produktu 2-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)ethanol z **příkladu 139**, krok B za [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanol při přípravě meziprojektu 66, krok E, a poté následují kroky B–C podle **příkladu 453**.

Příklad 471



2-[(2S)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



(E)-4-brombut-2-enoylchlorid. K roztoku kyseliny (E)-4-brombut-2-enové (500 mg, 3,03 mmol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán (COCl)₂ (4,35 g, 34,3 mmol, 3,0 ml, 11,3 eq). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (500 mg, surový) byl získán jako hnědý olej.

Krok A: terc-butyl (2S)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc*-butyl (2S)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,30 g, 2,17 mmol, 1,0 eq) a [(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (500 mg, 4,34 mmol, 515 ul, 2,0 eq) v toluenu (20,0 ml) byl přidán t-BuONa (417 mg, 4,34 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při

teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného solného roztoku (30,0 ml) při 20 °C a extrahována EA (3×30,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až EA/MeOH = 10/1). Produkt *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,1 g, 1,62 mmol, výtěžek 75 %, čistota 96 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 650.

Krok

B: 2-[[*(2S)*-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 154 umol, 1,00 eq) v dioxanu (0,5 ml) byl přidán HCl-dioxan (4M, 1,00 ml, 26,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za účelem odstranění dioxanu. Zbytek byl zředěn nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10,0 ml) a extrahován EA (10 ml×3). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (20,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt 2-[[*(2S)*-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (90,0 mg, surový) byl získán jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]:550.

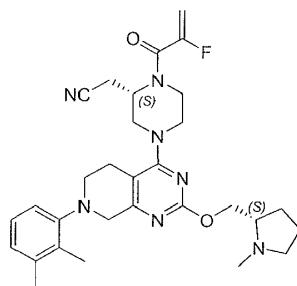
Krok

C: 2-[[*(2S)*-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80,0 mg, 145 umol, 1,0 eq) v DCM (3,0 ml) byl přidán Py (115 mg, 1,45 mmol, 117 ul, 10,0 eq) a (*E*)-4-brombut-2-enoylchlorid (107 mg, 582 umol, 4,0 eq) v DCM (3,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po spotřebování výchozího materiálu byla k roztoku 3,3-difluorpyrrolidinu (156 mg, 1,45 mmol, 10,0 eq) v DCM (6,0 ml) přidána reakční

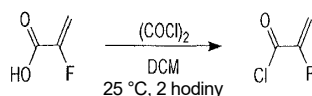
směs. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN];B%: 62%–92%,12 min.). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku, aby se odstranil ACN, a poté byl lyofilizován. Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-[3-chlor-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3,3-difluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 471, 15,4 mg, 20,8 umol, výtěžek 14 %, čistota 97,7 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 723.

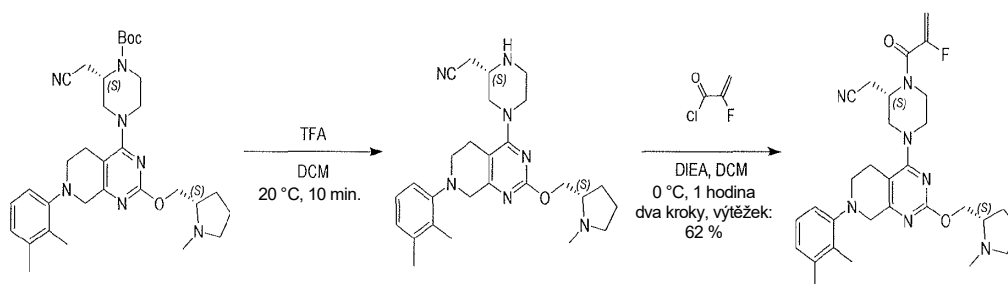
¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,40 (t, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,30–7,26 (m, 1H), 7,19 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,05–6,90 (m, 1H), 6,60–6,40 (m, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,39 (br dd, *J*=5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,17 (br dd, *J*=6,8, 10,8 Hz, 1H), 4,1 (br s, 2H), 4,12–4,05 (m, 1H), 3,97 (br d, *J*=10,8 Hz, 2H), 3,70–3,53 (m, 1H), 3,35–3,25 (m, 3H), 3,17–3,07 (m, 2H), 2,96 (br t, *J*=13,2 Hz, 3H), 2,90–2,85 (m, 1H), 2,81 (br t, *J*=6,8 Hz, 3H), 2,75–2,65 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,40–2,27 (m, 3H), 2,15–1,95 (m, 1H), 1,95–1,72 (m, 5H).

Příklad 472



2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril





2-chlorprop-2-enoylchlorid. K roztoku kyseliny 2-fluorprop-2-enové (400 mg, 4,44 mmol, 1,0 eq) v DCM (1,50 ml) byly přidány (COCl)₂ (846 mg, 6,66 mmol, 583 ul, 1,50 eq) a DMF (32,5 mg, 444 umol, 34,2 ul, 0,10 eq). Směs byla míchána 2 hodiny při 25 °C. 2-chlorprop-2-enoylchlorid (400 mg, surový) byl přímo použit pro další krok.

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 347 umol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byla přidána TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 ml, 77,8 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 10 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Produkt 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, surový, TFA) byl získán jako žlutá pevná látka a byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok B: 2-[(2S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-

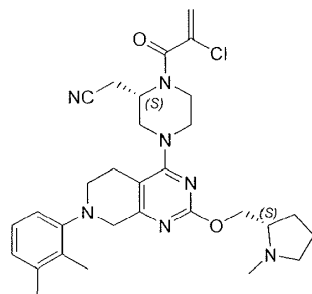
enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 339 umol, 1,0 eq, TFA) v DCM (2,0 ml) byl přidán DIEA (1,11 g, 8,61 mmol, 1,50 ml, 25,4 eq) a 2-fluorprop-2-enoylchlorid (200 mg, 1,84 mmol, 5,43 eq) v DCM (2,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55%–83%, 12 min.).

Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-

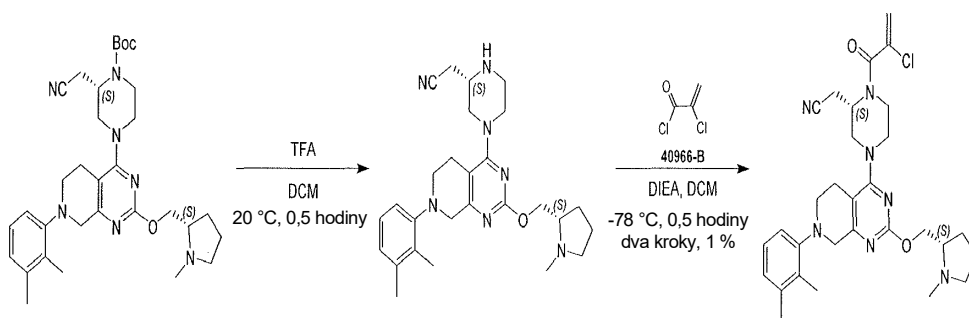
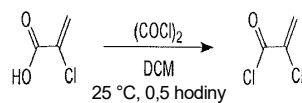
yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 472, 120 mg, 217 umol, dvoukrokový výtěžek 62 %, čistota 98,9 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 548.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,11 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,01–6,91 (m, 2H), 5,52–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, J=3,2, 16,8 Hz, 1H), 5,08–4,70 (br s, 1H), 4,39 (dd, J = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 4,25–4,02 (m, 5H), 3,97 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,43–3,73 (br s, 1H) 3,32 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,25–3,16 (m, 1H), 3,15–3,02 (m, 3H), 3,01–2,91 (m, 1H), 2,90–2,80 (m, 2H), 2,79–2,60 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,31–2,28 (m, 7H), 2,13–1,97 (m, 1H), 1,90–1,70 (m, 3H).

Příklad 473



2-[(2*S*)-1-(2-chlorprop-2-enoyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



2-chlorakryloylchlorid. Roztok kyseliny 2-chlorprop-2-enové (400 mg, 3,76 mmol, 1,0 eq) a (COCl)₂ (715 mg, 5,63 mmol, 493 ul, 1,50 eq) v DCM (1,0 ml) byl míchán při 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení se reakční směs neupravovala a byla použita přímo pro další krok.

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

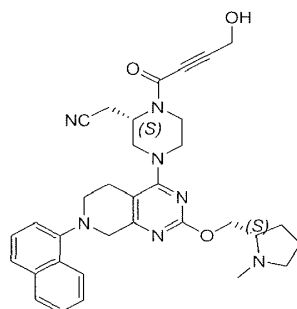
K roztoku *tert*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 73, 400 mg, 695 umol, 1,0 eq) v DCM (0,50 ml) byla přidána TFA (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 ml, 38,9 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována a upravena nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH 7, poté extrahována DCM (3×5,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Produkt 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (400 mg, surový) byl získán jako žlutý olej a použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok B: 2-[(2S)-1-(2-chlorprop-2-enoyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, 631 umol, 1,0 eq) a DIEA (245 mg, 1,89 mmol, 330 ul, 3,0 eq) v DCM (1,0 ml) byl při -78 °C přidán 2-chlorprop-2-enoylchlorid (236 mg, 1,89 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při -78 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2,0 ml) a extrahována EA (3×10,0 ml). Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 53%–83%, 12 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-1-(2-chlorprop-2-enoyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 473, 4,72 mg, 8,35 umol, dvoukrokový výtěžek 1 %, čistota 99,8 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 564.

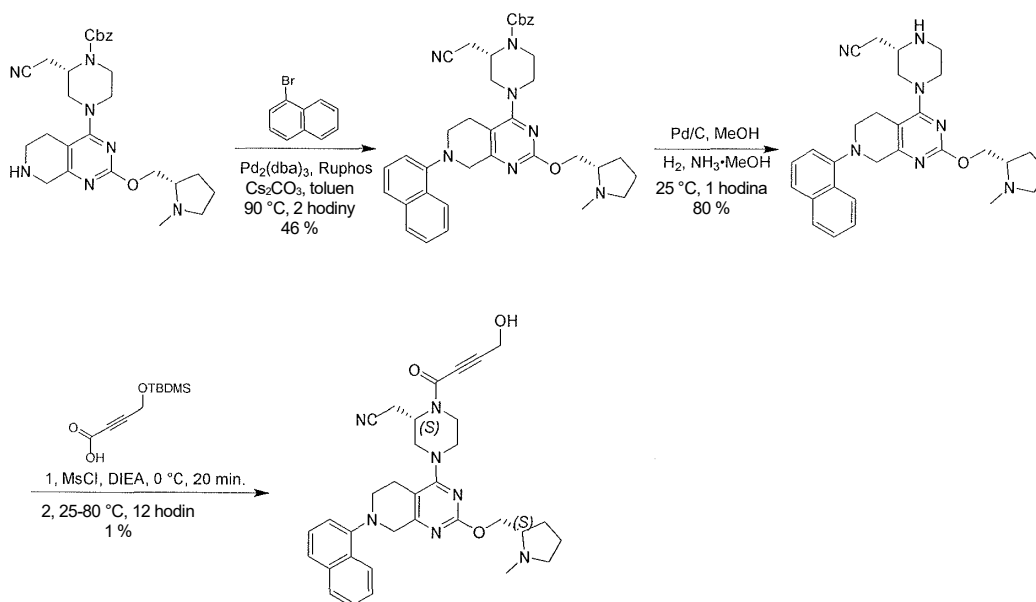
¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,11 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,98–6,94 (m, 2H), 5,86–5,78 (m, 1H), 5,77–5,72 (m, 1H), 5,15–4,78 (m, 1H), 4,45–4,30 (m, 1H),

4,21–4,12 (m, 1H), 4,10–4,03 (m, 3H), 3,96 (br d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,30 (br dd, $J = 3,2, 13,6$ Hz, 1H), 3,23–3,04 (m, 4H), 3,04–2,54 (m, 6H), 2,50 (br s, 3H), 2,34–2,23 (m, 7H), 2,12–2,02 (m, 1H), 1,91–1,66 (m, 3H).

Příklad 474



2-((S)-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 65, 1 g, 1,58 mmol, 1 eq) a 1-bromnaftalenu (655 mg, 3,16 mmol, 440 ul, 2 eq) v toluenu (20 ml) byly přidány Pd₂(dba)₃ (145 mg, 158 umol, 0,1 eq), RuPhos (148 mg, 316 umol, 0,2 eq), Cs₂CO₃ (1,55 g, 4,75 mmol, 3 eq) v jedné dávce. Směs

byla 3krát odplyněna a probublána N₂, poté zahřáta na 90 °C a míchána po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (15 ml) a extrahována ethylacetátem (3×50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (1×50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným roztokem NaHCO₃ (6 ml) a extrahovány ethylacetátem (2×100 ml). Oddělené organické vrstvy byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Sloučenina benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (515 mg, 726 umol, výtěžek 45,9 %, čistota 89,1 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 632.

Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1 g, 1,58 mmol, 1 eq) v MeOH (60 ml) byly přidány Pd/C (500 mg, čistota 10 %) a NH₃•MeOH (20%, 50 ml) v atmosféře N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril (680 mg, 1,26 mmol, výtěžek 80%, čistota 92,3 %) byla získána jako žlutá pevná látka, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 498.

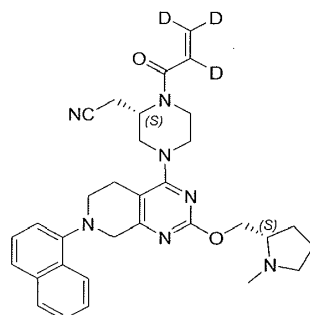
¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,26–8,19 (m, 1H), 7,89–7,83 (m, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53–7,47 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,16–7,12 (m, 1H), 4,41, (*dd*, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,16 (*dd*, *J* = 7,2, 10,8 Hz, 1H), 4,01 (*br d*, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,95–3,82 (m, 1H), 3,44–3,21 (m, 3H), 3,18–2,97 (m, 4H), 2,95–2,76 (m, 3H), 2,74–2,63 (m, 1H), 2,55 (*dd*, *J* = 1,2, 5,6 Hz, 2H), 2,51–2,46 (m, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,12–1,99 (m, 1H), 1,88–1,80 (m, 3H).

Krok C: 2-((2S)-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

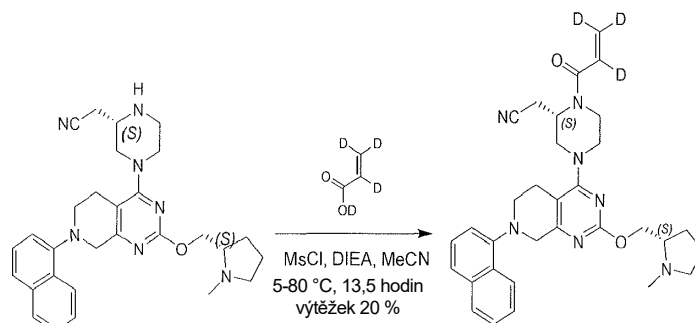
yl]acetonitril. K roztoku 4-*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové kyseliny (172 mg, 803 umol, 2 eq) a DIEA (155 mg, 1,21 mmol, 210 ul, 3 eq) v MeCN (5 ml) byl při 0 °C přidán MsCl (92,1 mg, 803 umol, 62,2 ul, 2 eq). Po 20 minutách míchání při 0 °C byl ke směsi přidán 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, 402 umol, 1 eq) a směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Poté byla reakční směs zahřívána na 80 °C a míchána po dobu 10 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Boston Green ODS 150*30 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 25%–45%, 10 min.) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 45%–75%, 12 min.). Titulní sloučenina 2-[(2*S*)-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (EXAMPLE 474, 1,43 mg, 2,39 umol, výtěžek 1 %, čistota 96,7 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 580.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,22 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,90–7,82 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,26–4,89 (m, 1H), 4,60–4,34 (m, 4H), 4,33–4,16 (m, 3H), 4,14–3,96 (m, 1H), 3,95–3,80 (m, 1H), 3,78–3,50 (m, 2H), 3,50–3,28 (m, 2H), 3,27–3,07 (m, 3H), 3,06–2,82 (m, 3H), 2,80–2,64 (m, 2H), 2,51 (d, *J* = 12,4 Hz, 3H), 2,38–2,24 (m, 1H), 2,14–2,00 (m, 1H), 1,97–1,85 (m, 2H).

Příklad 475



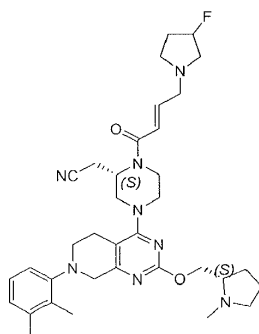
2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



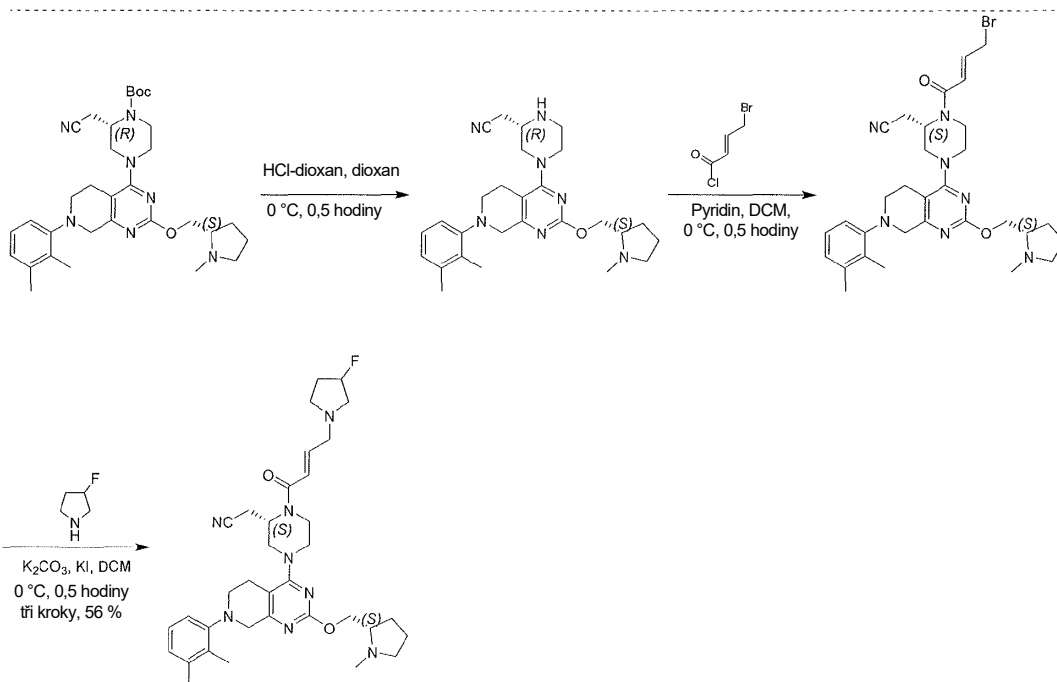
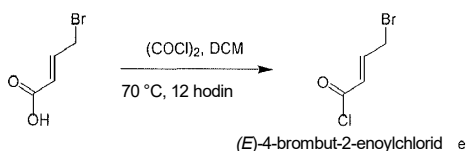
Krok A: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku deuterio 2,3,3-trideuterioprop-2-enoátu (68,8 mg, 904 μmol , 3 eq) a DIEA (234 mg, 1,81 mmol, 315 μl , 6 eq) v MeCN (3 ml) byl přidán MsCl (69,1 mg, 603 μmol , 46,7 μl , 2 eq) při 5 °C a směs byla míchána po dobu 0,5 hodiny. K výsledné reakci byl přidán 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (150 mg, 301 μmol , 1 eq). Reakční směs byla míchána při 5 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla reakční směs zahřívána na 80 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (0,5 ml). Zbytková směs byla přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 475, 34,2 mg, 60,2 μmol , výtěžek 20%, čistota 97,7 %) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 555.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,28–8,16 (m, 1H), 7,91–7,83 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,56–7,48 (m, 2H), 7,45 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,28–4,94 (m, 1H), 4,41 (dd, $J=5,2, 10,8$ Hz, 1H), 4,36–4,24 (m, 2H), 4,23–4,11 (m, 2H), 4,04 (br d, $J=11,6$ Hz, 2H), 3,73–3,25 (m, 3H), 3,22–2,74 (m, 7H), 2,69 (td, $J=6,4, 13,2$ Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,36–2,24 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 1H), 1,83–1,77 (m, 3H).

Příklad 476



2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Vložka: (E)-4-brombut-2-enoylchlorid. Roztok kyseliny (E)-4-brombut-2-enové (1,0 g, 6,06 mmol, 1,0 eq) v (COCl)₂ (14,5 g, 114 mmol, 10,0 ml, 18,9 eq) a DCM (10,0 ml) byl míchán při 70 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (1,0 g, surový) byl

získán jako žlutý olej. Surová sloučenina byla použita přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění.

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (meziprodukt 73, 200 mg, 347 umol, 1,0 eq) v dioxanu (2,0 ml) byl přidán HCl•dioxan (4,0M, 2,0 ml, 23,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl upraven na pH 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahován EA (3×5,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Produkt 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (160 mg, surový) byl získán jako žlutá pevná látka a použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

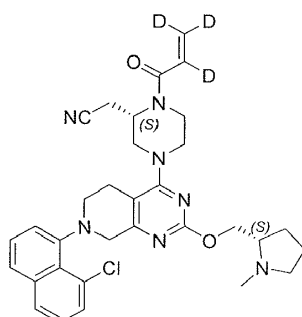
Krok B: 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (160 mg, 336 umol, 1,0 eq) v DCM (6,0 ml) byl přidán Py (532 mg, 6,73 mmol, 543 ul, 20,0 eq) a (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (246 mg, 1,35 mmol, 4,0 eq) v DCM (2,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem MeOH (5,0 ml) při 0 °C a poté zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Produkt 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, surový) byl získán jako žlutý olej a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 622.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-

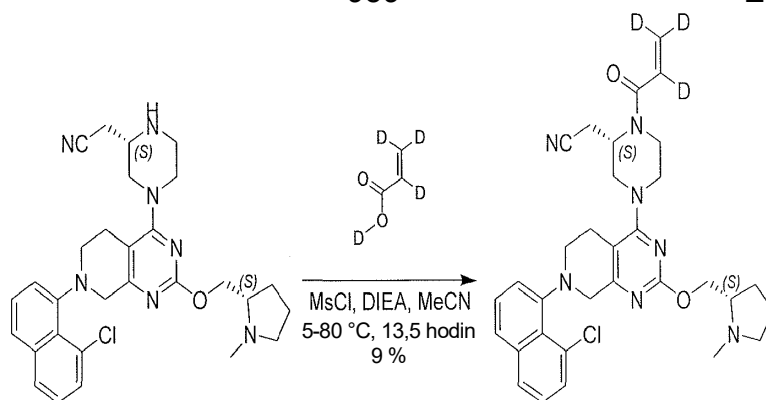
pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 321 umol, 1,0 eq) v DCM (3,0 ml) byl přidán K₂CO₃ (88,8 mg, 642 umol, 2,0 eq), KI (2,67 mg, 16,1 umol, 0,05 eq) a 3-fluorpyrrolidin (403 mg, 3,21 mmol, 10,0 eq, sůl HCl). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl upraven na pH 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahován EA (3×10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O)-ACN]; B%: 60%–84%, 10 min.). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku a následně lyofilizován za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(2,3-dimethylfenyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 476, 123 mg, 193 umol, výtěžek 56 % ve třech krocích, čistota 99,2 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 631.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,16–7,07 (m, 1H), 7,02–6,92 (m, 3H), 6,59–6,41 (m, 1H), 5,31–5,10 (m, 1H), 5,09–4,46 (m, 1H), 4,38 (dd, *J* = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,26–3,83 (m, 6H), 3,80–3,45 (m, 1H), 3,42–3,24 (m, 3H), 3,23–3,15 (m, 1H), 3,14–3,03 (m, 3H), 3,02–2,83 (m, 4H), 2,82–2,62 (m, 4H), 2,54–2,49 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32–2,26 (m, 6H), 2,25–2,17 (m, 1H), 2,16–2,09 (m, 1H), 2,08–2,02 (m, 1H), 1,92–1,78 (m, 4H).

Příklad 477



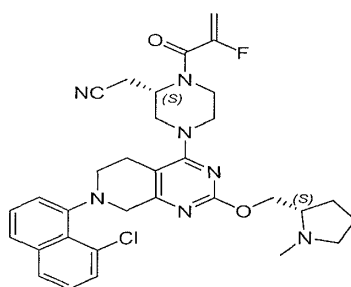
2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



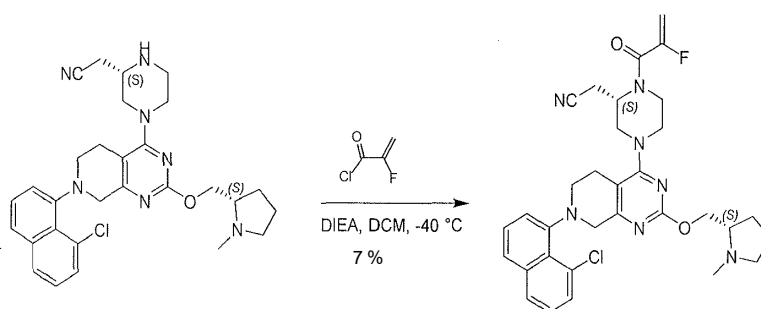
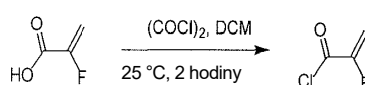
Krok A: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku deuterio 2,3,3-trideuterioprop-2-enoátu (56,6 mg, 744 umol, 3 eq) a DIEA (481 mg, 3,72 mmol, 648 ul, 15 eq) v ACN (3 ml) byl přidán MsCl (56,8 mg, 496 umol, 38,4 ul, 2 eq) při 5 °C, směs byla míchána při 5 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl ke směsi přidán 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (meziprodukt 71, 150 mg, 248 umol, 1 eq, 2 HCl), výsledná směs byla míchána při 5 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla směs zahřáta na 80 °C a míchána při 80 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zchlazena vodou (0,5 ml). Reakční směs byla přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50%–80%, 10 min.) za vzniku titulóvní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2,3,3-trideuterioprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 477, 13,0 mg, 21,6 umol, výtěžek 9 %, čistota 98,2 %) jako bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 589.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,49–4,33 (m, 2H), 4,21–4,01 (m, 3H), 3,96–3,79 (m, 2H), 3,60 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 3,44 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,32–2,97 (m, 5H), 2,88–2,53 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,29 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,87–1,71 (m, 3H).

Příklad 478



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



2-fluorprop-2-enoylchlorid. K roztoku kyseliny 2-fluorprop-2-enové (400 mg, 4,44 mmol, 1 eq) v DCM (4 ml) byly přidány $(\text{COCl})_2$ (846 mg, 6,66 mmol, 583 ul, 1,5 eq) a DMF (32,5 mg, 444 umol, 34,2 ul, 0,1 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku, aby se odstranila část rozpouštědla a vznikl zbytek v DCM. Sloučenina 2-fluorprop-2-enoylchlorid (400 mg, surový) byla získána jako žlutá kapalina a použita v dalším kroku bez dalšího čištění.

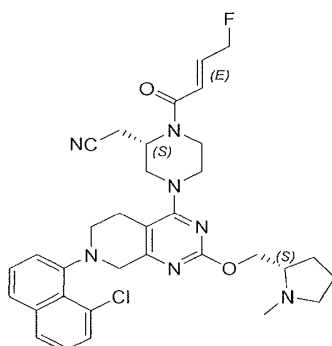
Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (300 mg, 528 umol, 1 eq, HCl) v DCM (5 ml) byly přidány DIEA (1,73 g, 13,4 mmol, 2,33 ml, 25,4 eq) a 2-fluorprop-2-enoylchlorid (286 mg, 2,64 mmol, 5 eq)

v DCM (5 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, dichlormethan/methanol = 10/1 až 10/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 55%–85%, 12 min.). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 20%–50%, 10,5 min.). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku, aby se odstranil ACN, a poté lyofilizován. Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (EXAMPLE 478, 24,1 mg, 36,7 umol, výtěžek 7 %, čistota 99,1 %, FA) byla získána jako hnědá pevná látka.

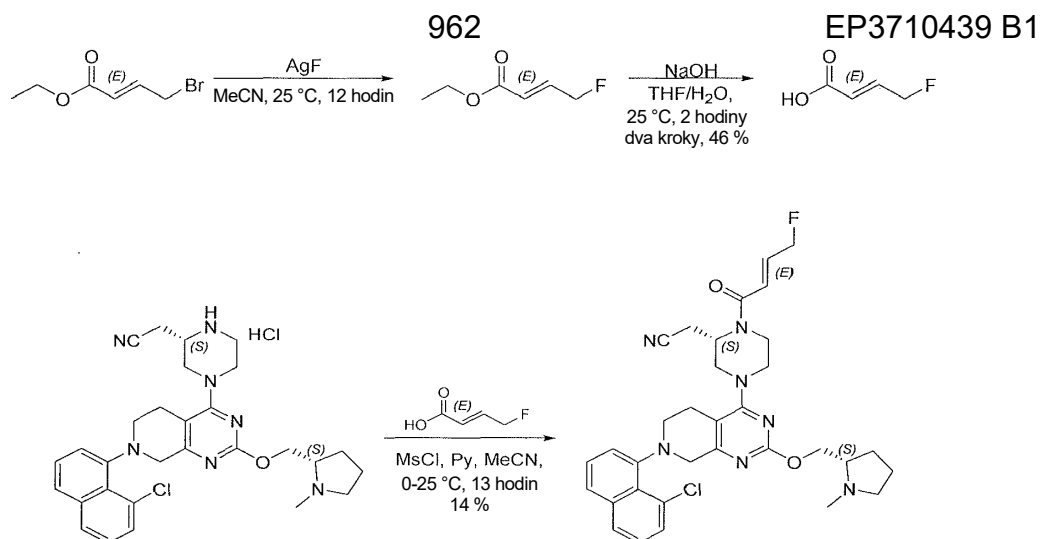
Podmínka SFC: AD-3S_3_5_40_3ML kolona: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

¹H nmR (400 MHz, kyselina octová) δ = 7,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,41–7,30 (m, 2H), 5,58–5,25 (m, 2H), 5,17–4,59 (m, 4H), 4,57–4,28 (m, 3H), 4,24–3,78 (m, 4H), 3,67–3,13 (m, 7H), 3,08 (br d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,98 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,83–2,61 (m, 1H), 2,45–2,29 (m, 1H), 2,24–2,08 (m, 3H).

Příklad 479



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: ethyl (*E*)-4-fluorbut-2-enoát. Směs ethyl (*E*)-4-brombut-2-enoátu (2,00 g, 10,4 mmol, 1,43 ml, 1,00 eq) a AgF (3,94 g, 31,1 mmol, 674 ul, 3,00 eq) v acetonitrilu (20,0 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Směs byla přefiltrována a promyta THF (10,0 ml), poté zkoncentrována ve vakuu za vzniku ethyl (*E*)-4-fluorbut-2-enoátu (2,50 g, surový) ve formě žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,04–6,89 (m, 1H), 6,12 (qd, J = 2,0, 16,0 Hz, 1H), 5,14–4,94 (m, 2H), 4,22 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 1,30 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Krok B: Kyselina (*E*)-4-fluorbut-2-enová. Směs ethyl (*E*)-4-fluorbut-2-enoátu (0,10 g, surový) a NaOH (121 mg, 3,03 mmol) v THF (1,00 ml) a H₂O (1,00 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Hodnota pH byla upravena na 1–3 pomocí HCl (1N, 5,00 ml), směs byla extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku kyseliny (*E*)-4-fluorbut-2-enové (0,02 g, 192 μmol, dva kroky 46 %) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

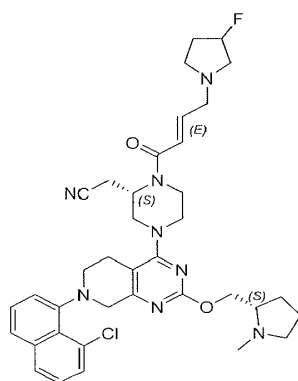
^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,37–7,31 (m, 1H), 7,15–7,01 (m, 1H), 6,15 (dd, J =1,6, 16,0 Hz, 1H), 5,22–4,96 (m, 2H).

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpiperidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-fluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku kyseliny (*E*)-4-fluorbut-2-enové (7,32 mg, 70,4 μmol, 2 eq) a Py (8,35 mg, 106 μmol, 8,52 ul, 3,00 eq) v acetonitrilu (1,00 ml) byl

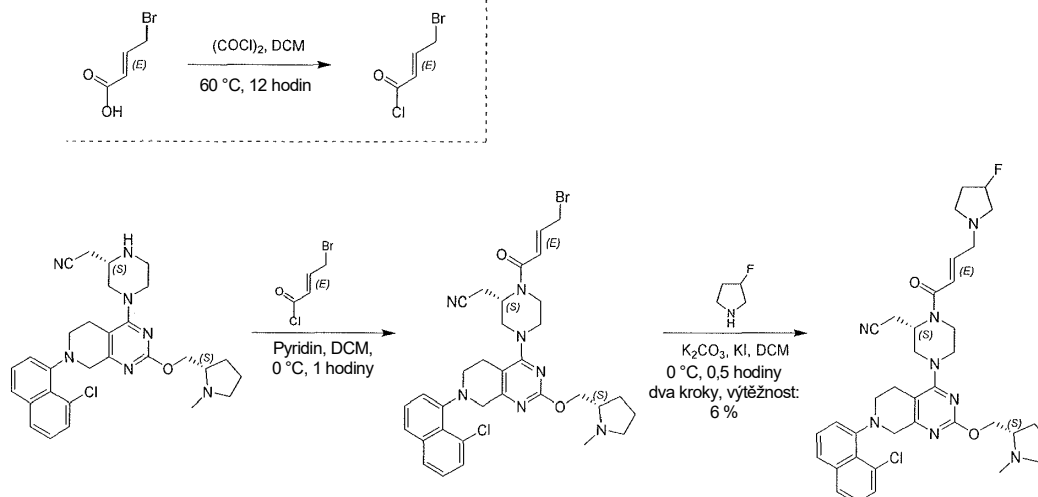
při 0 °C přidán MsCl (8,06 mg, 70,4 umol, 5,45 ul, 2,00 eq). Po 1 hodině míchání při 0 °C byl do směsi přidán 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (0,02 g, 35,2 umol, 1,00 eq, HCl). Směs byla míchána 12 hodin při 25 °C. Směs byla zředěna vodou (5,00 ml), extrahována ethylacetátem (3×5,00 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.). Požadovaná frakce byla odebrána a lyofilizována za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-fluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 479, 3,01 mg, 4,82 umol, výtěžek 14 %, čistota 98,9 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 618.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 12,8 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 7,09–6,91 (m, 1H), 6,59 (br d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,19–5,05 (m, 2H), 4,49–4,36 (m, 2H), 4,22–3,79 (m, 5H), 3,76–2,96 (m, 8H), 2,92–2,55 (m, 4H), 2,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,29 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,06 (br d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,83–1,71 (m, 3H).

Příklad 480



2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3-fluoropyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Vložka: (E)-4-brombut-2-enoylchlorid. K roztoku kyseliny (E)-4-brombut-2-enové (930 mg, 5,64 mmol, 1,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán (COCl)₂ (2,90 g, 22,9 mmol, 2,0 ml, 4,05 eq). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (650 mg, surový) byl získán jako žlutý olej a bez dalšího čištění použit přímo k dalšímu kroku.

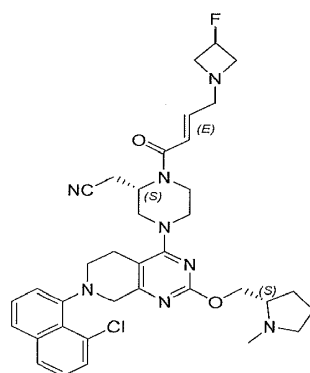
Krok A: 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (meziprodukt 71, 150 mg, 282 umol, 1,0 eq) v DCM (3,0 ml) byly přidány Py (446 mg, 5,64 mmol, 455 ul, 20,0 eq) a (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (207 mg, 1,13 mmol, 4,0 eq) v DCM (1,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Produkt 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (150 mg, surový) byl získán jako hnědý olej a použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 680.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-

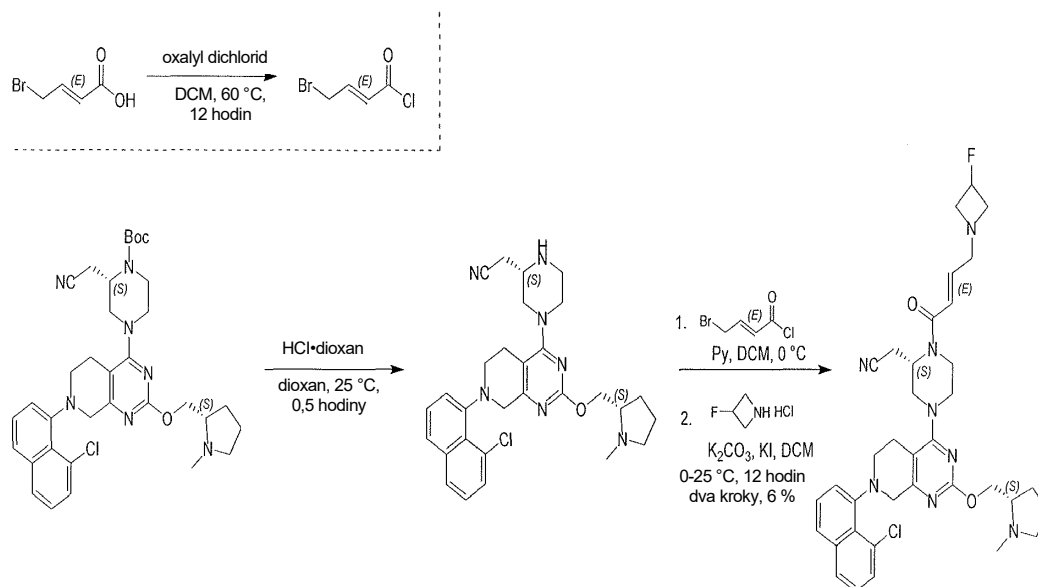
pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 221 μmol , 1,0 *eq*) v DCM (10,0 ml) byly přidány K_2CO_3 (366 mg, 2,65 mmol, 12,0 *eq*), KI (1,83 mg, 11,0 μmol , 0,05 *eq*) a 3-fluorpyrrolidin (277 mg, 2,21 mmol, 10,0 *eq*, HCl). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl upraven na pH ~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a extrahován EA (3×10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,04% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B%: 60%–84%, 10 min.). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku a poté lyofilizován. Titulní sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3-fluorpyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 480, 9,67 mg, 14,0 μmol , výtěžek 6 %, čistota 99,2 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 687.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26 (br d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 7,05–6,92 (m, 1H), 6,57–6,42 (m, 1H), 5,32–5,11 (m, 1H), 5,10–4,50 (m, 1H), 4,47–4,35 (m, 2H), 4,19–4,00 (m, 2H), 3,95–3,75 (m, 2H), 3,65–3,55 (m, 1H), 3,47–3,28 (m, 3H), 3,24–3,05 (m, 4H), 3,04–2,86 (m, 4H), 2,85–2,71 (m, 2H), 2,70–2,50 (m, 3H), 2,47–2,45 (m, 3H), 2,32–2,15 (m, 2H), 2,14–2,02 (m, 2H), 1,87–1,67 (m, 4H).

Příklad 481



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorazetidín-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Vložka: (E)-4-brombut-2-enoylchlorid. K roztoku kyseliny (E)-4-brombut-2-enové (1 g, 6,06 mmol, 1,0 eq) v DCM (5,0 ml) byl přidán oxalyl dichlorid (7,25 g, 57,1 mmol, 5,0 ml, 9,4 eq). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku (E)-4-brombut-2-enoylchloridu (850 mg, surový) ve formě žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

Krok A: meziprodukt 71, 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (310 mg, 414 umol, 1,0 eq) v dioxanu (4,0 ml) byla přidána HCl/dioxan (4,0M, 4,0 ml, 39,0 eq) při 25 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (20,0 ml) a poté extrahována EA (3×40,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným vodným roztokem NaCl (100,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (250 mg, surový) jako zbytku ve formě žluté

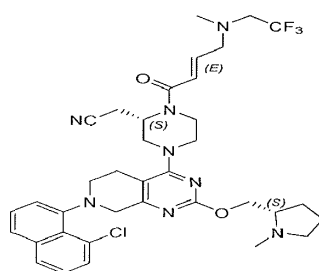
pevné látky. Surový produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 532.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorazetidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (meziprodukt 71, 150 mg, 282 umol, 1,0 eq, surový) v DCM (6,0 ml) byly přidány Py (446 mg, 5,6 mmol, 455 ul, 20,0 eq) a (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (207 mg, 1,2 mmol, 4,0 eq, surový) v DCM (1,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Poté byly přidány K₂CO₃ (779 mg, 5,6 mmol, 20,0 eq), KI (4,6 mg, 28,2 umol, 0,1 eq) a 3-fluorazetidin (472 mg, 4,2 mmol, 15,0 eq, HCl) při teplotě 0 °C. Poté byla směs míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (10,0mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 55%–85%, 10 min.) a lyofilizován za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorazetidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 481, 10,8 mg, 15,7 umol, výtěžek 6 %, čistota 98 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 673.

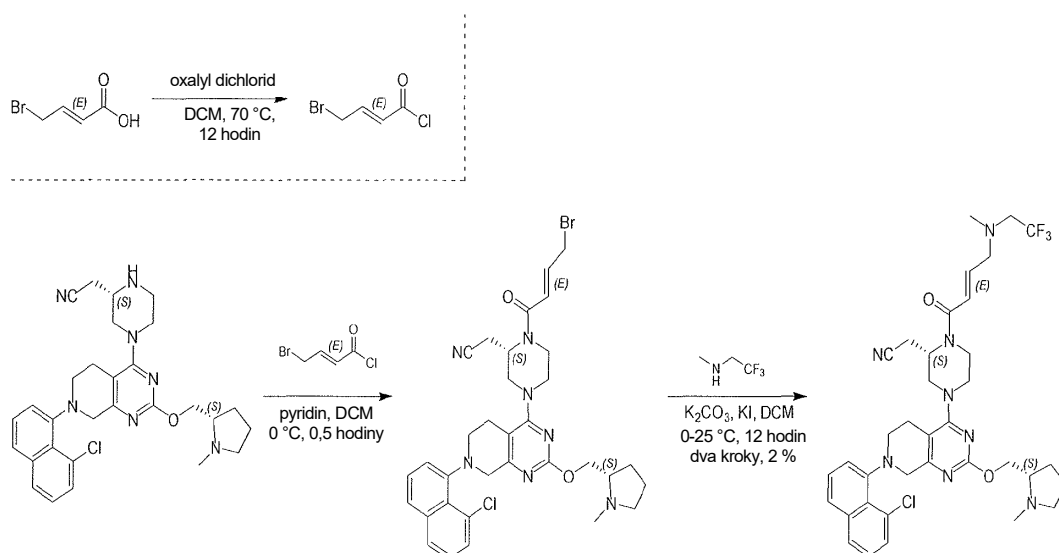
Podmínky SFC: 100% .e.e.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50–7,43 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,21 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,26–4,62 (m, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,80–4,37 (m, 2H), 4,20–4,08 (m, 2H), 3,92 (br d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,86–3,71 (m, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,52–3,47 (m, 1H), 3,45–3,33 (m, 1H), 3,28–3,21 (m, 3H), 3,16–3,11 (m, 3H), 3,03 (dd, *J* = 8,4, 16,8 Hz, 1H), 2,82–2,60 (m, 4H), 2,49 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,37–2,25 (m, 1H), 2,09–2,03 (m, 1H), 1,86–1,83 (m, 1H), 1,78–1,76 (m, 3H).

Příklad 482



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-[methyl(2,2,2-trifluorethyl)amino]but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Vložka: (E)-4-brombut-2-enoylchlorid. Roztok kyseliny (E)-4-brombut-2-enové (600 mg, 3,64 mmol, 1,0 eq) v (COCl)₂ (10,2 g, 80,0 mmol, 7,0 ml, 22,0 eq) a DCM (7,0 ml) byl míchán při 70 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku (E)-4-brombut-2-enoylchloridu (500 mg, surový) jako žlutého oleje. Surový produkt byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

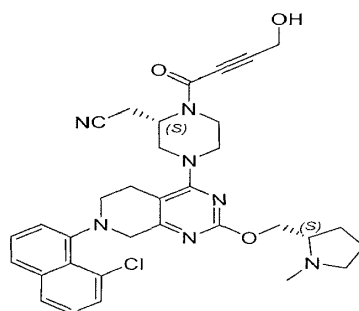
Krok A: 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 188 umol, 1,0 eq) a pyridinu (119 mg, 1,50 mmol, 121 ul, 8,0 eq) v DCM (2,0 ml) byl přidán (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (138 mg, 752 umol, 4,0 eq). Směs

byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (130 mg, surovina) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 678, 680.

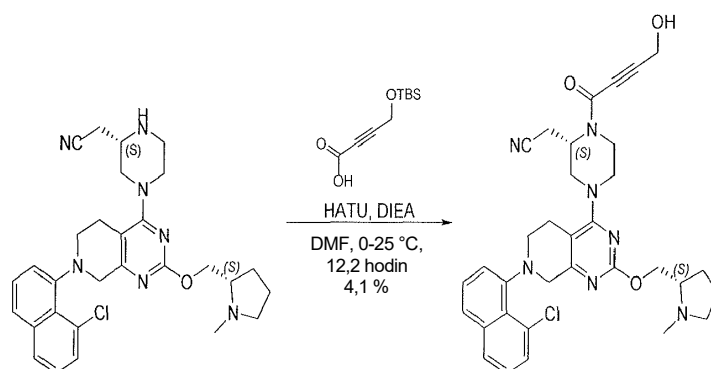
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-[methyl(2,2,2-trifluorethyl)amino]but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (128 mg, 189 umol, 1,0 eq), K₂CO₃ (130 mg, 943 umol, 5,0 eq) a KI (9,39 mg, 56,6 umol, 0,30 eq) v DCM (3,0 ml) byl po částech přidán 2,2,2-trifluor-N-methyl-ethanamin (213 mg, 1,88 mmol, 10,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0–25 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Získaný produkt byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃•H₂O)-ACN]; B%: 70%–100%, 10 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-[methyl(2,2,2-trifluorethyl)amino]but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 482, 2,87 mg, 3,84 umol, výtěžek 2 %, čistota 95 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 711.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 6,95–6,79 (m, 1H), 6,54–6,38 (m, 1H), 5,12–4,50 (m, 1H) , 4,48–4,35 (m, 2H), 4,24–3,99 (m, 3H), 3,96–3,78 (m, 2H), 3,77–3,64 (m, 1H), 3,61–3,53 (m, 1H), 3,52–3,34 (m, 3H), 3,33–2,97 (m, 7H), 2,92–2,76 (m, 1H), 2,75–2,65 (m, 1H), 2,63–2,55 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49 (br d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,89–1,67 (m, 3H).

Příklad 483



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



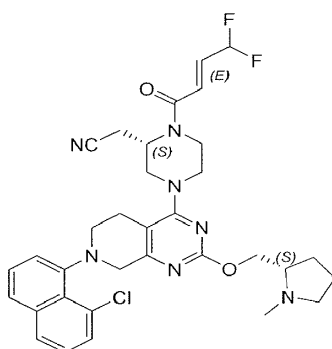
Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(4-hydroxybut-2-

ynoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 4-[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové kyseliny (129 mg, 564 μmol , 1,50 eq) a DIEA (194 mg, 1,50 mmol, 262 μl , 4,00 eq) v DMF (2,00 ml) bylo při 0 °C přidáno činidlo HATU (214 mg, 564 μmol , 1,50 eq). Po 10 minutách míchání při 0 °C byl do směsi přidán 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (0,20 g, 376 μmol , 1,00 eq). Po 12 hodinách míchání při 25 °C byla směs zředěna ethylacetátem (10,0 ml), promyta solankou (3×10,0 ml), vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (FA, 0,10%)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány, neutralizovány nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5,00 ml) na $\text{pH} > 7$ a extrahovány ethylacetátem (3×20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1×30,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC kolona: Phenomenex Synergi C18

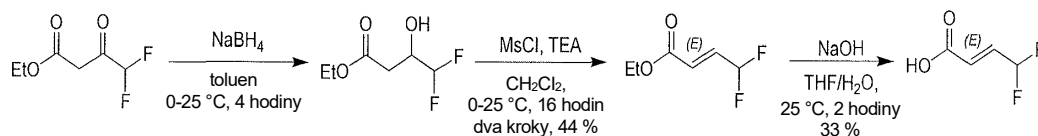
150*25*10um; mobilní fáze: [voda (0,225%, FA) – ACN]; B%: 10%–40%, 10 min. Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 483, 10,1 mg, 15,3 umol, výtěžek 4,1 %, čistota 99,6 %, FA) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 614.

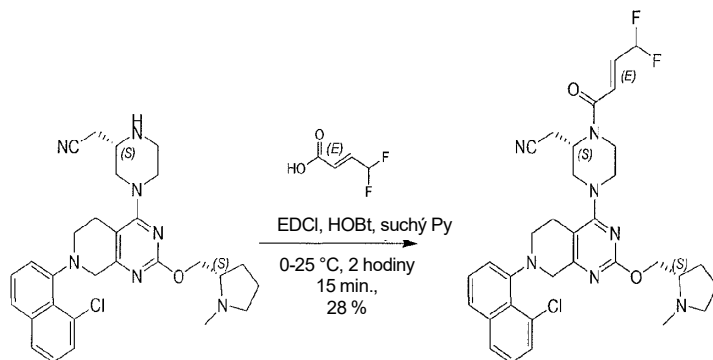
^1H nmR (400 MHz, kyselina octová-d4) δ = 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42–7,31 (m, 2H), 5,14–4,73 (m, 4H), 4,70–4,23 (m, 5H), 4,01–3,81 (m, 3H), 3,80–3,51 (m, 3H), 3,49–3,17 (m, 4H), 3,09 (m, 5H), 2,81–2,63 (m, 1H), 2,45–2,34 (m, 1H), 2,22–2,08 (m, 3H).

Příklad 484



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4,4-difluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril





Krok 1: 4,4-difluor-3-hydroxy-butanoát. K roztoku ethyl-4,4-difluor-3-oxo-butanoátu (5,00 g, 30,1 mmol, 1,00 eq) v toluenu (150 ml) byl při 0 °C přidán NaBH₄ (1,20 g, 31,7 mmol, 1,05 eq). Po 4 hodinách míchání při 25 °C byla směs zředěna vodou (50,0 ml) při 0 °C a extrahována ethylacetátem (3×100 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1×100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku ethyl-4,4-difluor-3-hydroxy-butanoátu (4,30 g, surový) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

¹H nmR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 6,05–5,87 (m, 1H), 5,86–5,72 (m, 1H), 4,11–4,01 (m, 2H), 2,57 (dd, *J* = 4,0, 15,6 Hz, 1H), 2,38 (dd, *J* = 9,2, 15,6 Hz, 1H), 1,21–1,17 (m, 3H).

Krok 2: ethyl (*E*)-4,4-difluorbut-2-enoát. K roztoku ethyl-4,4-difluor-3-hydroxy-butanoátu (3,00 g, surový) v dichlormethanu (20,0 ml) byly přidány TEA (1,81 g, 17,8 mmol, 2,48 ml,) a MsCl (3,68 g, 32,1 mmol, 2,49 ml) při 0 °C. Po 4 hodinách míchání byla ke směsi přidána TEA (3,61 g, 35,68 mmol, 4,97 ml, 2 eq) při 0 °C. Po zahřátí na 25 °C a míchání po dobu 12 hodin byla směs zředěna vodou (10,0 ml), promyta HCl (1N, 1×20,0 ml) a solankou (1×20,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku ethyl (*E*)-4,4-difluorbut-2-enoátu (1,40 g, 9,33 mmol, dvoukrokový výtěžek 44 %) ve formě bezbarvého oleje, který byl použit v dalším kroku s dalším čištěním.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 6,81 (m, 1H), 6,29 (dt, *J* = 2,8, 1,6 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 4,0, 55,2 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Krok 3: Kyselina (*E*)-4,4-difluorbut-2-enová. Směs ethyl (*E*)-4,4-difluorbut-2-enoátu (1,30 g, 8,66 mmol, 1,00 eq) a NaOH (1,39 g, 34,6 mmol, 4,00 eq) v THF

(5,00 ml) a H₂O (5,00 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Směs byla okyselena HCl (2N, 20,0 ml) na pH 1~3 a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku kyseliny (*E*)-4,4-difluorbut-2-enové (0,35 g, 2,87 mmol, výtěžek 33 %) ve formě žluté pevné látky, která byla bez dalšího čištění použita v dalším kroku.

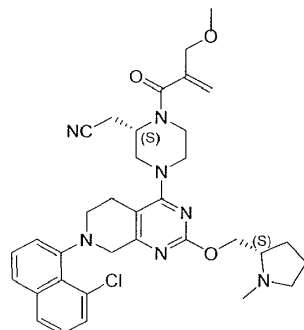
¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 6,92 (m, 1H), 6,32 (dtd, *J* = 0,8, 2,8, 16,8 Hz, 1H), 6,27 (dtd, *J* = 1,2, 54,8 Hz, 4,0, 1H).

Krok A: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4,4-difluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs kyseliny (*E*)-4,4-difluorbut-2-enové (68,8 mg, 564 umol, 1,50 eq), EDCI (108 mg, 564 umol, 1,50 eq) a HOBt (50,8 mg, 376 umol, 1,00 eq) in Py (3 ml) byla míchána při 0 °C po dobu 15 minut, poté byl do směsi přidán 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (meziprodukt 71, 0,20 g, 376 umol, 1,00 eq). Po míchání při 0 °C po dobu 1 hodiny a při 25 °C po dobu 1 hodiny byla směs zředěna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (1×10,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (1×10,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (FA, 0,10%)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány a směs byla neutralizována nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1×30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150 * 25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 55%–85%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4,4-difluorbut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 484, 66,9 mg, 104 umol, výtěžek 28 %, čistota 98,7 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 636.

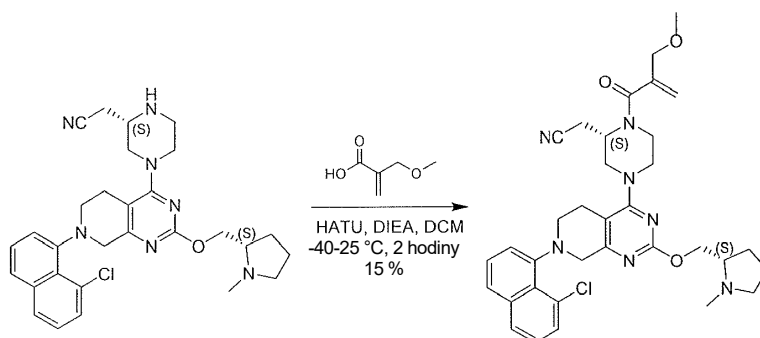
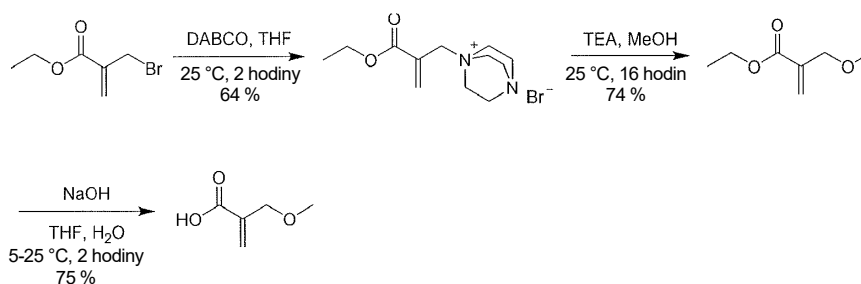
¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 12,8 Hz, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 6,88–6,71 (m, 2H), 6,45–6,12 (m, 1H), 5,17–4,59 (m, 1H), 4,55–4,41 (m, 1H), 4,40–4,33 (m, 1H), 4,21–3,69 (m, 5H), 3,64–3,32 (m, 2H), 3,31–

2,97 (m, 5H), 2,96–2,52 (m, 4H), 2,47 (d, $J = 1,6$ Hz, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,90–1,77 (m, 3H).

Příklad 485



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(methoxymethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: 1-(2-(ethoxykarbonyl)allyl)-1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan-1-ium bromid. K ethyl 2-(brommethyl)prop-2-enoátu (15 g, 77,7 mmol, 1 eq) v THF (5 ml) bylo přidáno činidlo DABCO (10,5 g, 93,6 mmol, 10,3 ml, 1,20 eq) a výsledná směs byla míchána při 25 °C po dobu 2 hodin. Vzniklá sraženina byla přefiltrována v dusíkové atmosféře. Filtrační koláč byl odebrán za vzniku 1-(2-(ethoxykarbonyl)allyl)-1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan-1-ium-bromidu (15 g, 49,6 mmol,

výtěžek 64 %) jako světle žluté pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 2: ethyl 2-(methoxymethyl)prop-2-enoát. Směs 1-(2-(ethoxykarbonyl)allyl)-1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan-1-ium bromidu (15 g, 49,6 mmol, 1 eq) a TEA (10,5 g, 104 mmol, 14,5 ml, 2,09 eq) v MeOH (150 ml) byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Rozpouštědlo bylo odpařeno ve vakuu (25 °C). Zbytek byl rozpuštěn v DCM (40 ml) a poté promyt 5% vodným roztokem kyseliny citronové (1×40 ml) a nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1×40 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu při 25 °C za vzniku ethyl-2-(methoxymethyl)prop-2-enoátu (5,3 g, 36,8 mmol, výtěžek 74 %) jako žluté kapaliny, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 3: Kyselina 2-(methoxymethyl)prop-2-enová. K roztoku ethyl-2-(methoxymethyl)prop-2-enoátu (5,1 g, 35,4 mmol, 1 eq) v THF (71 ml) byl při 5 °C přidán roztok NaOH (5,66 g, 142 mmol, 4 eq) v H₂O (71 ml). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byl THF odpařen ve vakuu. pH směsi bylo upraveno na hodnotu 3 pomocí 1M HCl a extrahováno EtOAc (3×70 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku kyseliny 2-(methoxymethyl)prop-2-enové (3,4 g, 26,4 mmol, výtěžek 75 %, čistota 90 %) jako světle žluté kapaliny, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 6,45 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,98 (q, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 1,2 Hz, 2H), 3,42 (s, 3H).

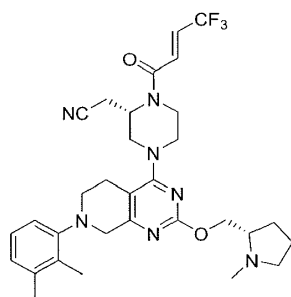
Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(methoxymethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku kyseliny 2-(methoxymethyl)prop-2-enové (175 mg, 1,50 mmol, 2 eq) a DIEA (389 mg, 3,01 mmol, 524 ul, 4 eq) v DCM (8 ml) byl při -40 °C přidáno činidlo HATU (429 mg, 1,13 mmol, 1,5 eq). Po 10 minutách míchání při -40 °C byl do směsi přidán 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (meziprodukt 71, 400 mg, 752 umol, 1 eq). Směs byla míchána při -40 °C

po dobu 20 minut, při 0 °C po dobu 0,5 hodiny a při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla ke směsi přidána voda (10 ml) a směs byla extrahována DCM (2×20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 100/1 až 40/1) a přečištěn prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(methoxymethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 485, 73,0 mg, 116 umol, výtěžek 15 %, čistota 98,9 %) jako bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:630.

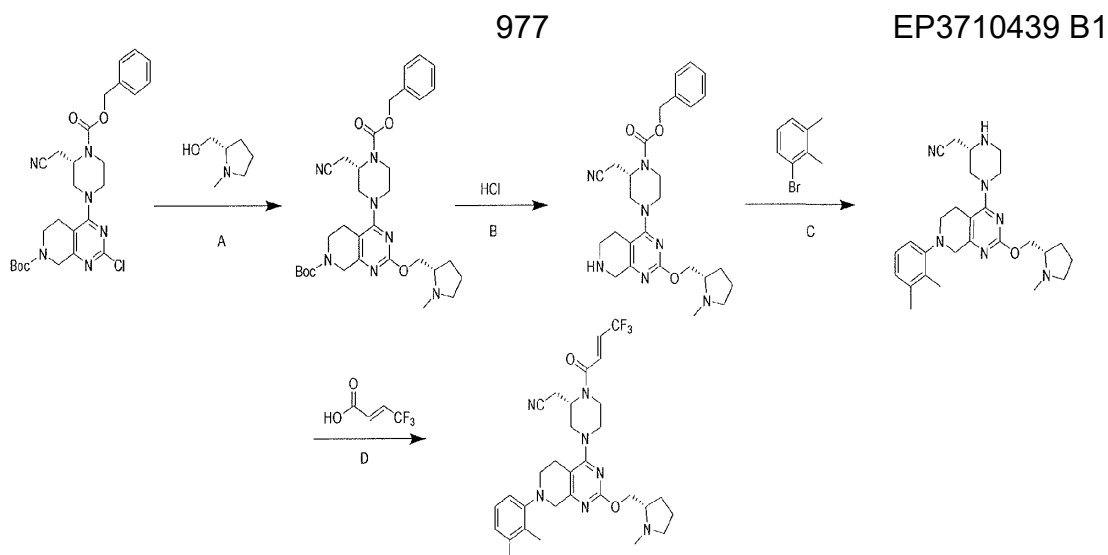
Podmínka SFC: Kolona: Chiralpak AS-3 100×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (br d, *J*=8 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 13,2 Hz, 1H), 7,37–7,30 (m, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,19–4,58 (m, 1H), 4,48–4,34 (m, 2H), 4,23–4,07 (m, 4H), 4,06–3,78 (m, 3H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,36–2,72 (m, 8H), 2,71–2,53 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35–2,22 (m, 1H), 2,14–1,98 (m, 1H), 1,90–1,73 (m, 3H).

Příklad 486



2-((*S*)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 2-terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát. V baňce s kulatým dnem byl roztok terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chlor-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5 g, 9,487 mmol) v dioxanu (94,87 ml, 9,487 mmol) syčen argonem a postupně byly přidány (S)-(1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol (3,278 g, 28,46 mmol), Cs₂CO₃ (9,273 g, 28,46 mmol) a methansulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,8078 g, 0,9487 mmol) v atmosféře argonu, a roztok byl syčen argonem dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při 100 °C přes noc. Reakce byla přefiltrována přes GF/F papír a zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl přečištěn na CombiFlash (0–12% MeOH v DCM s 2% NH₄OH) za vzniku terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (5,425 g, 8,508 mmol, výtěžek 89,68 %). ESI+APCI MS m/z 606,4 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl 4-((S)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (5,4 g, 8,915 mmol) byl rozpuštěn v dichlormethanu (89,15 ml, 8,915 mmol) a ošetřen kyselinou chlorovodíkovou (4,0M roztok v 1,4-dioxanu) (11,14 ml, 44,57 mmol).

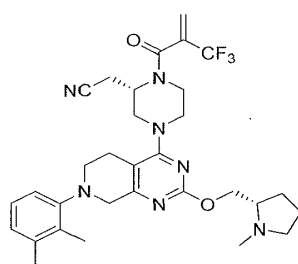
Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla zředěna dalším DCM a 1M NaOH a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,364 g, 8,631 mmol, výtěžek 96,82 %). ESI+APCI MS m/z 506,3 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: V baňce s kulatým dnem byl roztok benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (4,364 g, 8,631 mmol) v dioxanu (43,15 ml, 8,631 mmol) sycen argonem po dobu 5 minut. 1-brom-2,3-dimethylbenzen (5,851 ml, 43,15 mmol), Cs₂CO₃ (14,06 g, 43,15 mmol) a methansulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (0,7348 g, 0,8631 mmol) byly postupně přidávány v atmosféře argonu a směs byla sycena argonem dalších 5 minut. Reakční směs byla dále uzavřena a zahřívána při 100 °C. Reakce byla ochlazená na pokojovou teplotu. Byl přidán ethylacetát a reakce byla přefiltrována přes GF/F papír a zkoncentrována ve vakuu. Koncentrát byl dvakrát přečištěn chromatografií na normální fázi na zařízení CombiFlash za použití 0–15% MeOH v DCM s 2% NH₄OH jako eluentem. Frakce obsahující požadovaný produkt byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,411 g, 0,8641 mmol, výtěžek 100,1 %). ESI+APCI MS m/z 476,3 [M+H]⁺.

Krok D: 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-(((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (200 mg, 0,420 mmol), kyseliny 4,4,4-trifluorkrotonová (118 mg, 0,841 mmol) a DIEA (367 µl, 2,10 mmol) v DCM (4205 µl, 0,420 mmol) bylo přidáno činidlo HATU (240 mg, 0,631 mmol) a výsledná směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 5 hodin.. Reakční směs se promyje solankou a vodná vrstva

se extrahuje DCM (2×). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, zkoncentrovány, zředěny v poměru 60 : 40 ACN : H₂O a přečištěny na přístroji Gilson (reverzní prep HPLC), elucí 5–95% ACN/0,1% TFA ve vodě/0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a zbaveny báze nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a organické látky byly extrahovány DCM. Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 486, 28 mg, 0,0468 mmol, výtěžek 11,1 %). ESI+APCI MS m/z 598,3 [M+H]⁺.

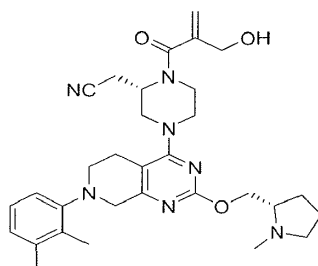
Příklad 487



2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(trifluormethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(trifluormethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 486**, přičemž v kroku D byla kyselina 2-(trifluormethyl)propenová substituována kyselinou 4,4,4-trifluorkrotonovou. ESI+APCI MS m/z 598,3 [M+H]⁺.

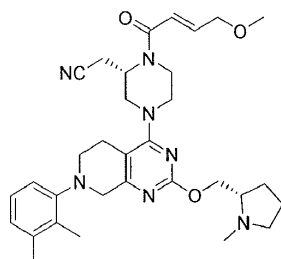
Příklad 488



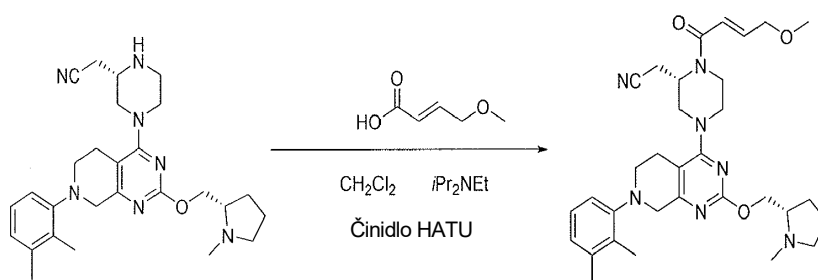
2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(hydroxymethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(hydroxymethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 486**, přičemž v kroku D byla kyselina 2-(hydroxymethyl)prop-2-enová substituována za kyselinu 4,4,4-trifluorkrotonovou. ESI+APCI MS m/z 560,3 [M+H]⁺.

Příklad 489



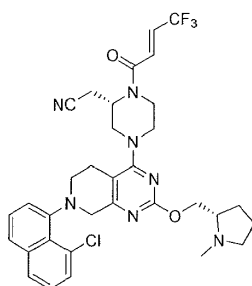
2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



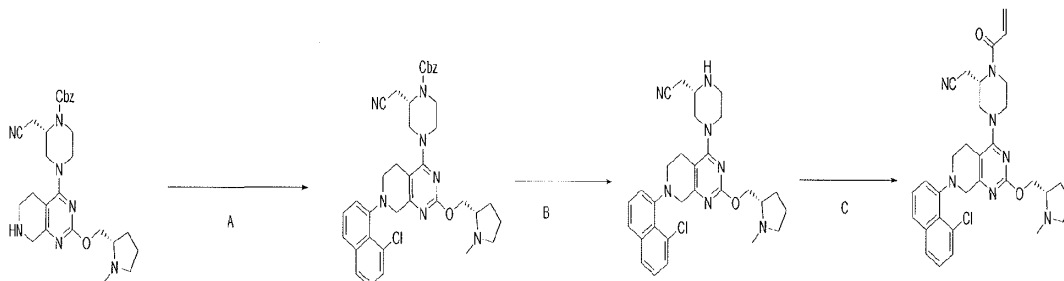
Krok A: 2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-((S)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (50 mg, 0,1051 mmol) v DCM (1 ml) byla přidána kyselina (E)-4-methoxybut-2-enová (24,41 mg, 0,2102 mmol), N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,03662 ml, 0,2102 mmol) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-PF₆ (59,96 mg, 0,1577 mmol) a reakční směs byla míchána při

pokožkové teplotě 4 hodiny. Poté byla přidána voda (1 ml) a reakční směs byla míchána 5 minut. Směs byla rozdělena mezi EtOAc (10 ml) a 0,5M NaHCO₃ (5 ml) a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly promyty solankou (3 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu za použití 3% MeOH + 0,3% NH₄OH až 4% MeOH + 0,4% NH₄OH jako eluentu za vzniku titulní sloučeniny (PŘÍKLAD 489, 26 mg, 43 %). ESI+APCI MS m/z 574,4 [M+H]⁺.

Příklad 490



2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-l-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



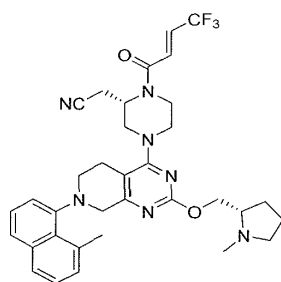
Krok A: benzyl (S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl (S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (0,6 g, 1,2 mmol) v dioxanech (10 ml) byl přidán 1-brom-8-chloronaftalen (0,37 g, 1,5 mmol), reakce byla 15 minut odplynována pomocí Ar, následovalo přidání Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,22 g, 0,24 mmol) a 2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyly (0,11 g, 0,24 mmol) a reakce byla zahřívána na 100 °C přes noc. Reakce byla dále přefiltrována přes OFF papír a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl následně chromatografován za použití 1–10% (MeOH+2% NH₄OH)/DCM

za vzniku benzyl (S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,20 g, 0,30 mmol, výtěžek 25 %). ESI+APCI MS m/z 666,2 [M+H]⁺.

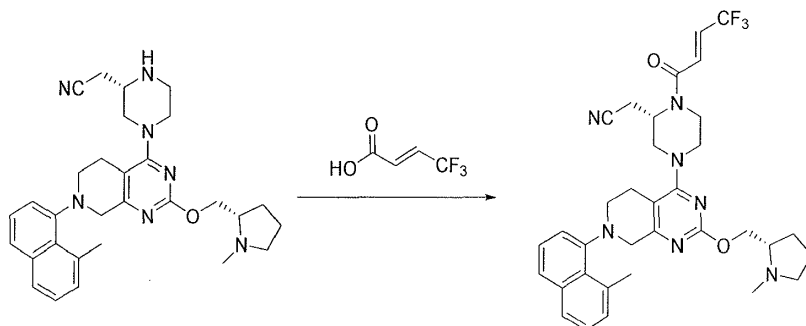
Krok B: 2-(((S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Roztok benzyl(S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (0,17 g, 0,255 mmol) v THF (30 ml) byl probublán N₂ a následně bylo přidáno Pd/C (0,0272 g, 0,255 mmol). Reakce byla 3krát vystavena vakuu a probublána H₂ a směs byla míchána 3 dny při pokojové teplotě. Reakce byla opět probublána N₂, následovala filtrace přes celit a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Surový materiál byl použit v další reakci. ESI+APCI MS m/z 532,2 [M+H]⁺.

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: K roztoku 2-(((S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,055 g, 0,10 mmol) v DCM (20 ml) byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,040 g, 0,31 mmol), kyselina (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enová (0,017 g, 0,12 mmol) a cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (0,033 g, 0,10 mmol) a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 30 minut. Dále byly přidány další TEP3 a kyselina (0,24 mmol) a reakce probíhala další 1 hodinu. Organické látky byly následně promyty 1N NaOH, solným roztokem, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl chromatografován 2× na normální fázi oxidu křemičitého (1–10% (MeOH+2% NH₄OH)/DCM) a následně přečištěn pomocí Gilson prep-HPLC s reverzní fází s použitím 5–95% ACN/voda s 0,1% TFA jako aditivem. Čisté frakce byly přelity do bazické vody a extrahovány EtOAc. Organické látky byly promyty solankou, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulóvní sloučeniny 2-(((S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 490, 0,0094 g, 0,014 mmol, výtěžek 14 %). ESI+APCI MS m/z 654,2 [M+H]⁺.

Příklad 491



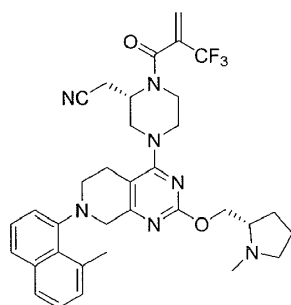
2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při teplotě 0 °C byly do 25 ml RBF s obsahem N,N-dimethylformamidu (2932 µl, 0,293 mmol) přidány 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (150 mg, 0,293 mmol) a Hunigova báze (102 µl, 0,586 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána, zatímco byla v jedné dávce přidána kyselina (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enová (49,3 mg, 0,352 mmol). Poté byl do míchané směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (262 µl, 0,440 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla ošetřena zásaditou vodou a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3×). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a resuspendovány ve směsi 60 : 40 ACN: H₂O a přečištěny na přístroji Gilson (reverzní prep-HPLC), elucí v 5–95% ACN / 0,1% TFA ve vodě / 0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a rozděleny mezi nasycený hydrogenuhličitan sodný a DCM. Vodná vrstva byla extrahována DCM ještě dvakrát. Organické vrstvy byly sloučeny, vysušeny nad Na₂SO₄

a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4,4,4-trifluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 491, 74,5 mg, 0,118 mmol, výtěžek 40,1 %). ESI+APCI MS m/z 634,3 [M+H]⁺.

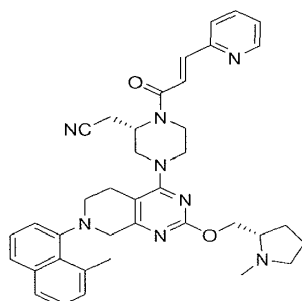
Příklad 492



2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(trifluormethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-(trifluormethyl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 491**, přičemž v kroku A byla kyselina 2-(trifluormethyl)akrylová substituována za kyselinu (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enovou. ESI+APCI MS m/z 634,2 [M+H]⁺.

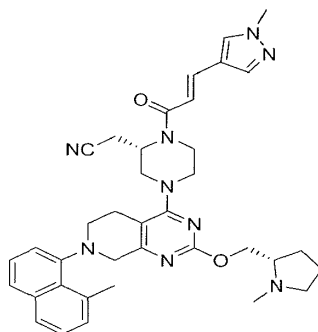
Příklad 493



2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-2-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-2-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 491**, přičemž v kroku A byla kyselina 3-(pyridin-2-yl)akrylová substituována za kyselinu (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enovou. ESI+APCI MS m/z 643,3 [M+H]⁺.

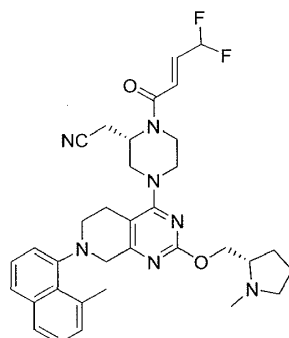
Příklad 494



2-((S)-1-((E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)akryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-((E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)akryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 491**, přičemž v kroku A byla kyselina (2E)-3-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)akrylová substituována za kyselinu (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enovou. ESI+APCI MS m/z 646,4 [M+H]⁺.

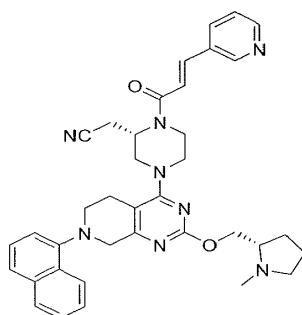
Příklad 495



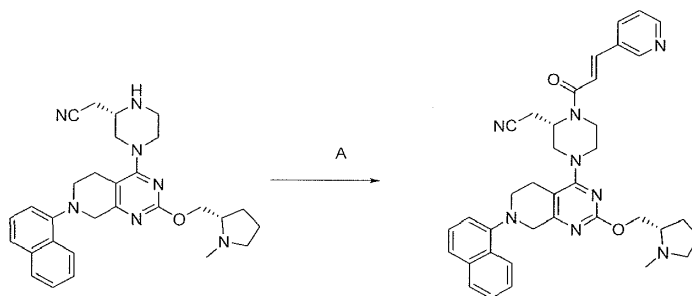
2-((S)-1-((E)-4,4-difluorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-((E)-4,4-difluorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 491**, přičemž v kroku A byla kyselina 4,4-difluorbut-2-enová substituována za kyselinu (E)-4,4,4-trifluorbut-2-enovou. ESI+APCI MS m/z 616,3 [M+H]⁺.

Příklad 496



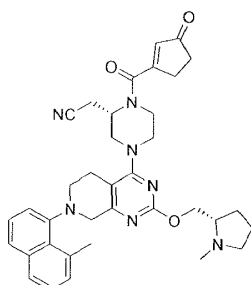
2-((S)-4-(2-(((S)-1-methylpiperidin-2-yl)methoxy)-7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-3-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



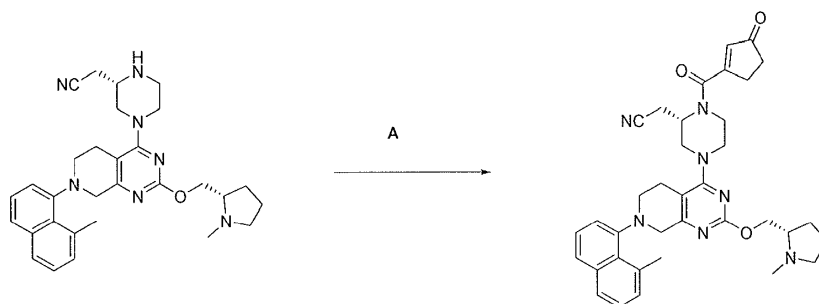
Krok A: K roztoku 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,12 g, 0,23 mmol) v DCM (10 ml) byly přidány N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (0,13 ml, 0,70 mmol), kyselina (E)-3-(pyridin-3-yl)akrylová (0,070 g, 0,47 mmol) a 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatřifosfinan 2,4,6-trioxid (0,30 g, 0,47 mmol), a reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 3 hodin. Reakce byla následně přelita do 1N NaOH a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně

promyty solným roztokem, vysušeny nad mgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Materiál byl dále přečištěn pomocí Gilson reverzní prep-HPLC elucí 5–95 ACN/voda s 0,1% TFA jako modifikátorem. Frakce obsahující produkt se přelily do 1N NaOH a vodná vrstva se extrahovala EtOAc (3×). Spojené organické látky byly promyty solankou, vysušeny nad mgSO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-3-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 496, 0,040 g, 0,062 mmol, výtěžek 27 %). ESI+APCI MS m/z 643,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 497



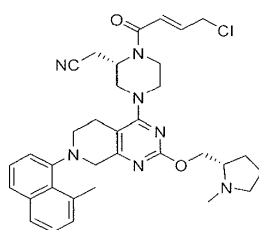
2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



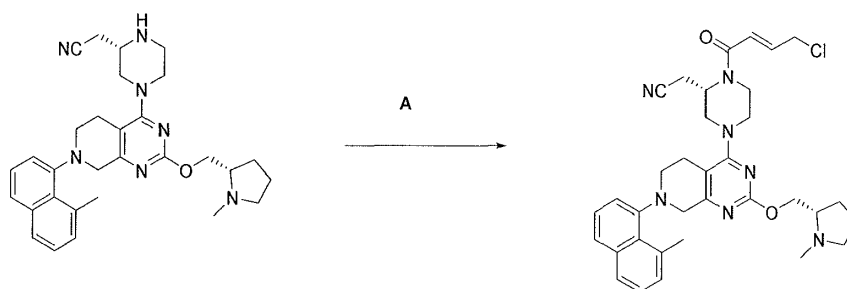
Krok A: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(3-oxocyclopent-1-en-1-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,05863 mmol) a kyselina 3-oxocyclopent-1-enkarboxylová (9,612 mg, 0,07622 mmol) byly zředěny DMF (400 μl) a následně byl

přidán DIEA (20,48 μ l, 0,1173 mmol) a cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (52,35 μ l, 0,08795 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad $MgSO_4$, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (1% NH_4OH) za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(3-oxocyklopent-1-en-1-karbonyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 497, 2,3 mg, 0,003711 mmol, výtěžek 6,329 %). ESI+APCI MS m/z 620,3 $[M+H]^+$.

Příklad 498



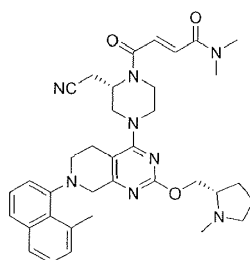
2-((S)-1-((E)-4-chlorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



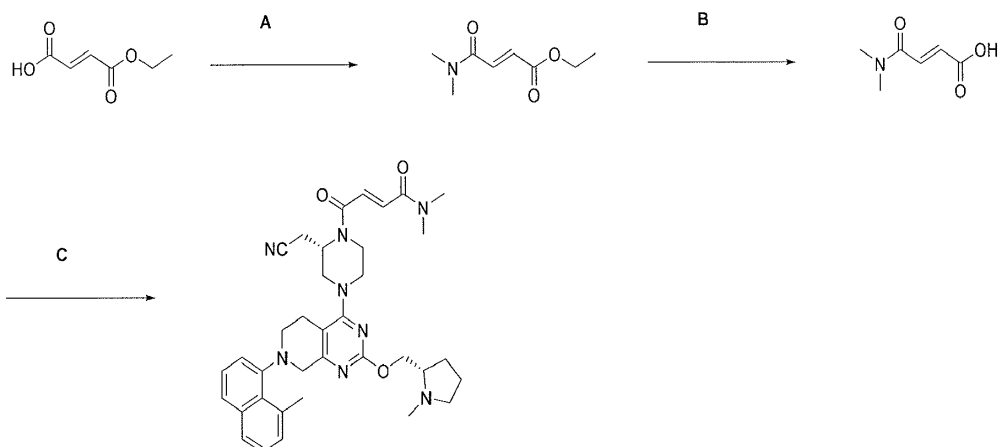
Krok A: 2-((S)-1-((E)-4-chlorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,05863 mmol) a kyselina gama-chlorkrotonová (10,60 mg, 0,08795 mmol) byly zředěny DMF (400 μ l) a následně byl přidán DIEA (20,48 μ l, 0,1173 mmol) a cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (55,84 μ l, 0,09381 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem

a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (1% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-((E)-4-chlorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 498, 4,5 mg, 0,007327 mmol, výtěžek 12,50 %). ESI+APCI MS m/z 614,3 [M+H]⁺.

Příklad 499



(E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxobut-2-enamid



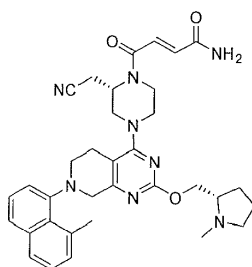
Krok A: ethyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enoát: Monoethylester kyseliny fumarové (442 mg, 3,07 mmol) byl zředěn DCM (5 ml), následně byl přidán oxalychlorid (1533 μ l, 3,07 mmol) a 1 kapka DMF. Po 15 minutách míchání byl přidán dimethylamin (4600 μ l, 9,20 mmol) a reakce byla míchána 3 hodiny. Reakce byla zředěna ethylacetátem a vodou. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10–

70% ethylacetát/hexany za vzniku ethyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enoátu (382 mg, 2,23 mmol, výtěžek 72,8 %). ESI+APCI MS m/z 172,1 [M+H]⁺.

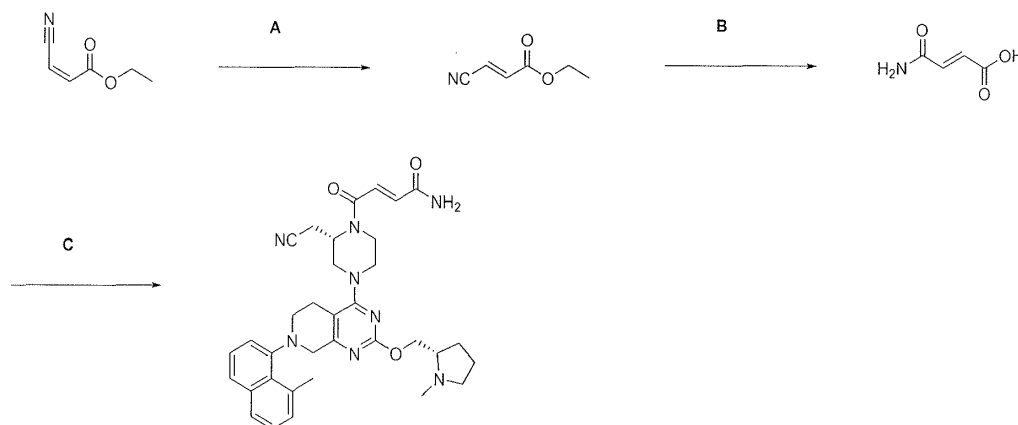
Krok B: Kyselina (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enová: ethyl (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enoát (382 mg, 2,23 mmol) byl zředěn methanolem (8 ml) a následně byl přidán NaOH (4463 µl, 8,93 mmol). Po 4 hodinách míchání byla reakce zředěna 2N HCl (4,5 ml) a extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován za vzniku kyseliny (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enové.

Krok C: (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxobut-2-enamid: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,05863 mmol) byl zředěn DMF, následovalo přidání kyseliny (E)-4-(dimethylamino)-4-oxobut-2-enové (10,07 mg, 0,07036 mmol), DIEA (20,48 µl, 0,1173 mmol) a cyklického anhydridu kyseliny 1-propanfosfonové (52,35 µl, 0,08795 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (1% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-N,N-dimethyl-4-oxobut-2-enamidu (PŘÍKLAD 499, 3,7 mg, 0,005810 mmol, výtěžek 9,910 %). ESI+APCI MS m/z 637,3 [M+H]⁺.

Příklad 500



(E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enamid



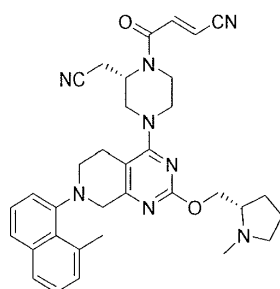
Krok A: Ethyl (E)-3-kyanoakrylát: ethyl cis-(beta-kyano)akrylát (1,0 g, 7,99 mmol) byl zředěn ACN (30 ml), umístěn do atmosféry dusíku a zahříván do refluxu po dobu 3 dnů. Reakce se nechala vychladnout a poté se zkoncentrovala. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí hexanem a vznikl ethyl (E)-3-kyanoakrylát (300 mg, 2,40 mmol, výtěžek 30,0 %).

Krok B: Kyselina (E)-4-amino-4-oxobut-2-enová: ethyl (E)-3-kyanoakrylát (300 mg, 2,40 mmol) byl zředěn HCl (3996 μ l, 24,0 mmol). Reakce byla umístěna do atmosféry dusíku a zahřívána na 100 °C po dobu 4 hodin. Reakce se nechala vychladnout a poté se zkoncentrovala za vzniku kyseliny (E)-4-amino-4-oxobut-2-enové (214 mg, 1,86 mmol, výtěžek 77,6 %).

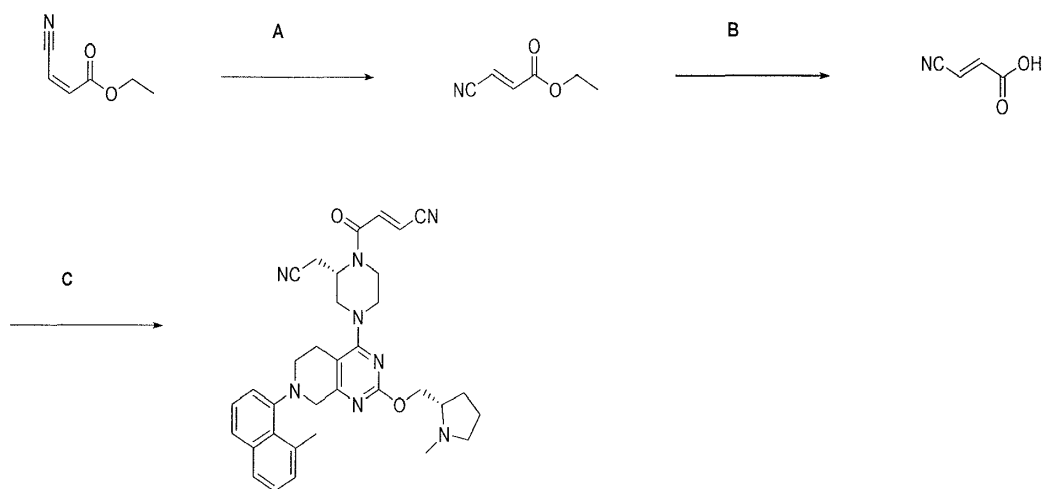
Krok C: (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enamid: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (20 mg, 0,039 mmol), HATU (30 mg, 0,078 mmol) a kyselina (E)-4-amino-4-oxobut-2-enová (9,0 mg, 0,078 mmol) byly zředěny DMF (400 μ l) a následně byl přidán DIEA (14 μ l, 0,078 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolu/DCM (1% NH₄OH) za vzniku

titulní sloučeniny (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enamidu (PŘÍKLAD 500, 2,9 mg, 0,0048 mmol, výtěžek 12 %). ESI+APCI MS m/z 609,3 [M+H]⁺.

Příklad 501



(E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril



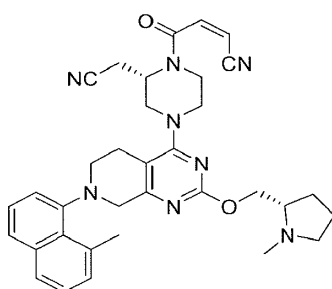
Krok A: Ethyl (E)-3-kyanoakrylát: ethyl cis-(beta-kyano)akrylát (1,0 g, 7,99 mmol) byl zředěn ACN (30 ml), umístěn do atmosféry dusíku a zahříván do refluxu po dobu 3 dnů. Reakce se nechala vychladnout a poté se zkoncentrovala. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí hexanem a vznikl ethyl (E)-3-kyanoakrylát (300 mg, 2,40 mmol, výtěžek 30,0 %).

Krok B: Kyselina (E)-3-kyanoakrylová: ethyl (E)-3-kyanoakrylát (10 mg, 0,080 mmol) byl zředěn HCl (133 μ l, 0,80 mmol), umístěn do atmosféry dusíku

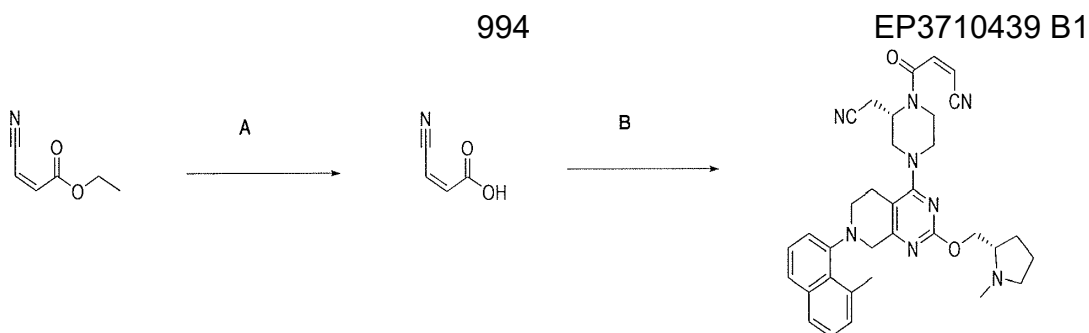
a zahřát na 100 °C. Po 15 minutách míchání byla reakce zkoncentrována za vzniku kyseliny (E)-3-kyanoakrylové (7,5 mg, 0,077 mmol, výtěžek 97 %).

Krok C: (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril: 2-(((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (20 mg, 0,03909 mmol) a kyselina (E)-3-kyanoakrylová (5,312 mg, 0,05472 mmol) byly zředěny DMF (400 µl), následně byl přidán DIEA (13,65 µl, 0,07817 mmol) a cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (34,90 µl, 0,05863 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolu/DCM (1% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny (E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril (PŘÍKLAD 501, 3,5 mg, 0,005925 mmol, výtěžek 15,16 %). ESI+APCI MS m/z 591,3 [M+H]⁺.

Příklad 502



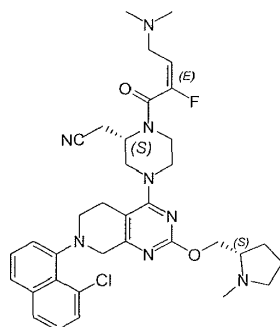
(Z)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril



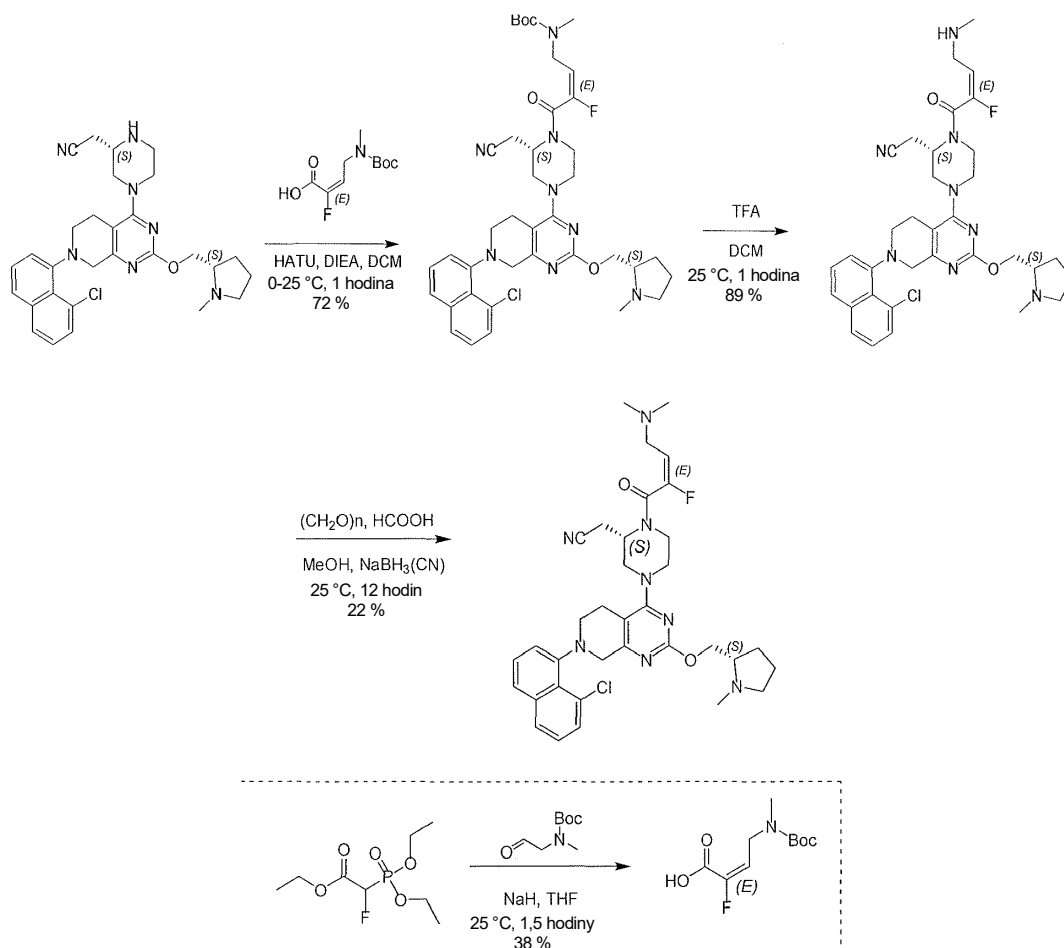
Krok A: Kyselina (Z)-3-kyanoakrylová: ethyl cis-(beta-kyano)akrylát (50 mg, 0,40 mmol) byl zředěn HCl (200 μ l, 1,2 mmol), umístěn do atmosféry dusíku a zahřát na 100 °C. Po 1 minutě míchání byla reakce ochlazena a zkoncentrována za vzniku kyseliny (Z)-3-kyanoakrylové (35 mg, 0,36 mmol, výtěžek 90 %).

Krok B: (Z)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (20 mg, 0,03909 mmol) a kyselina (Z)-3-kyanoakrylová (6,071 mg, 0,06254 mmol) byly zředěny DMF (400 μ l) a následně byl přidán DIEA (13,65 μ l, 0,07817 mmol) a cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (39,56 μ l, 0,06645 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% methanolem/DCM (1% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny (Z)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-enitril (PŘÍKLAD 502, 2,1 mg, 0,003555 mmol, výtěžek 9,095 %). ESI+APCI MS m/z 591,3 [M+H]⁺.

Příklad 503



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(dimethylamino)-2-fluor-but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: Kyselina (E)-4-[terc-butoxykarbonyl(methyl)amino]-2-fluor-but-2-enová. K roztoku ethyl-2-diethoxyfosforyl-2-fluor-acetátu (2 g, 8,26 mmol, 1,68 ml, 1 eq) a *terc*-butyl *N*-methyl-*N*-(2-oxoethyl)karbamátu (2,15 g, 12,4 mmol, 1,5 eq) v THF (40 ml) byl přidán NaH (661 mg, 16,5 mmol, čistota 60 %, 2 eq). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 1,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zchlazena nasyceným NH_4Cl (8 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 20ACN%–50ACN%, 30 min.; 50% min.) za vzniku kyseliny (E)-4-[terc-butoxykarbonyl(methyl)amino]-2-fluor-but-2-enové (820 mg, 3,16 mmol, výtěžek 38,3 %, čistota 90 %) jako hnědého oleje.

Krok A: *tert*-butyl *N*-[(*E*)-4-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-3-fluor-4-oxo-but-2-enyl]-*N*-methyl-karbamát. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (meziprodukt 71, 300 mg, 564 umol, 1 eq), kyseliny (*E*)-4-[*tert*-butoxykarbonyl(methyl)amino]-2-fluor-but-2-enové (600 mg, 2,57 mmol, 4,56 eq) a DIEA (729 mg, 5,64 mmol, 982 ul, 10 eq) v DCM (10 ml) bylo při 0 °C přidáno činidlo HATU (643 mg, 1,69 mmol, 3 eq). Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (3 ml) a extrahována DCM (3×8 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn reverzní flash chromatografií (podmínky FA: 60% MeCN ve vodě (0,1% FA)) za vzniku *tert*-butyl *N*-[(*E*)-4-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-3-fluor-4-oxo-but-2-enyl]-*N*-methyl-karbamátu (330 mg, 404 umol, výtěžek 72 %, čistota 91,5 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 747.

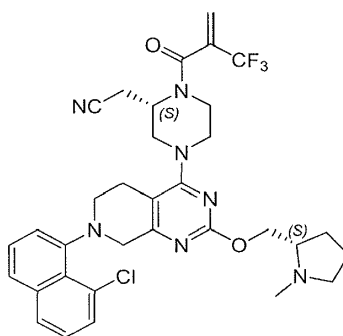
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(*E*)-2-fluor-4-(methylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl *N*-[(*E*)-4-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-3-fluor-4-oxo-but-2-enyl]-*N*-methyl-karbamátu (300 mg, 401 umol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (915 mg, 8,03 mmol, 594 ul, 20 eq). Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zředěna DCM (10 ml) a bazifikována nasyceným roztokem NaHCO₃ (8 ml). Směs byla extrahována DCM (3×10 ml). Spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(*E*)-2-fluor-4-(methylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (240 mg, 356 umol, výtěžek 89 %, čistota 95,9 %) jako hnědé pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 647.

Krok

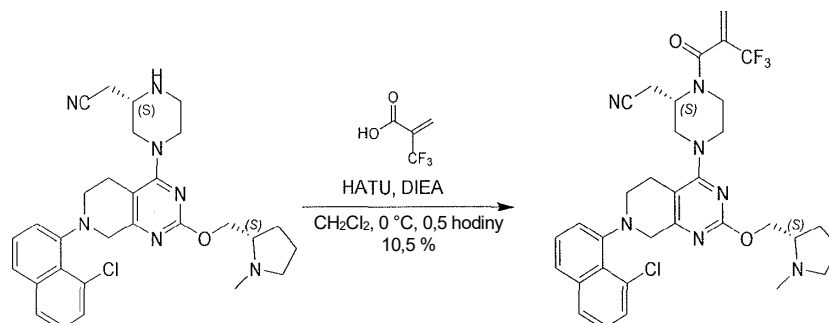
C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(dimethylamino)-2-fluor-but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-2-fluor-4-(methylamino)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 185 umol, 1 eq), paraformaldehydu (83,5 mg, 927 umol, 5 eq) a HCOOH (26,7 mg, 556 umol, 3 eq) v MeOH (5 ml) byl přidán NaBH₃CN (35,0 mg, 556 umol, 3 eq). Reakční směs byla míchána při 25 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zchlazena vodou (0,5 ml) a přefiltrována. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EA : MeOH : NH₃•H₂O=50 : 1 : 0 až 10 : 1 : 0,1), poté prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 50%–100%, 10 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(dimethylamino)-2-fluor-but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 503, 26,7 mg, 40,2 umol, výtěžek 22%, čistota 99,5%) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 661.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,68 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,37 (td, *J* = 7,6, 12,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,19–7,08 (m, 1H), 5,81–5,60 (m, 1H), 5,04–4,41 (m, 1H), 4,40–4,25 (m, 2H), 4,16–3,91 (m, 3H), 3,88–3,71 (m, 2H), 3,66–3,46 (m, 2H), 3,36 (br d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,27–2,69 (m, 9H), 2,64–2,56 (m, 1H), 2,55–2,46 (m, 1H), 2,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 2,27–2,15 (m, 7H), 2,06–1,90 (m, 1H), 1,85–1,72 (m, 3H).

Příklad 504



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(trifluormethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



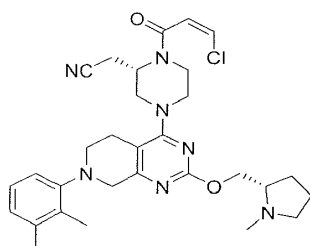
Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(trifluormethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku kyseliny 2-(trifluormethyl)prop-2-enové (39,5 mg, 282 umol, 1,50 eq), 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (meziprodukt 71, 0,10 g, 188 umol, 1,00 eq) a DIEA (48,6 mg, 376 umol, 65,5 µl, 2,00 eq) v dichlormethanu (0,20 ml) bylo při 0 °C přidáno činidlo HATU (107 mg, 282 umol, 1,50 eq). Po 0,5 h míchání při 0 °C se směs zředila vodou a vrstva se oddělila. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí reverzní fáze [voda (FA, 0,1 %)/acetonitril] a prep HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 56 %-86 %, 12 min). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulóvní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[2-(trifluormethyl)prop-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 504, 13,1 mg, 19,6 umol, výtěžek 10,5 %, čistota 97,9 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 654.

Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 50×4,6mm I.D., 3µm, mobilní fáze: methanol (0,05 % DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹HNMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,55–7,50 (m, 1H), 7,45 (td, *J* = 7,6, 10,0 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–

7,18 (m, 1H), 6,18 (br s, 1H), 5,86 (br s, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,57–4,36 (m, 2H), 4,33–4,10 (m, 2H), 4,04 (br d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,97–3,79 (m, 2H), 3,66–3,54 (m, 1H), 3,50–3,33 (m, 1H), 3,29–3,07 (m, 4H), 3,04–2,72 (m, 4H), 2,63–2,50 (m, 4H), 2,45–2,32 (m, 1H), 2,15–2,04 (m, 1H), 1,90 (br s, 3H).

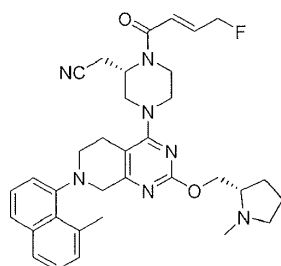
Příklad 505



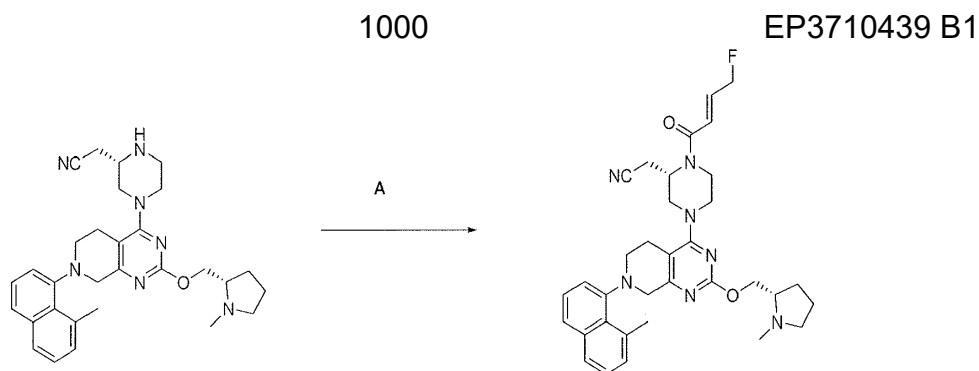
2-((S)-1-((Z)-3-chlorakryloyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-((Z)-3-chlorakryloyl)-4-(7-(2,3-dimethylfenyl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Byl připraven podle **příkladu 389**, krok J, přičemž kyselina (Z)-3-chlorakrylová byla substituována kyselinou but-2-ynovou. ESI+APCI MS m/z 564,3 $[M+H]^+$.

Příklad 506

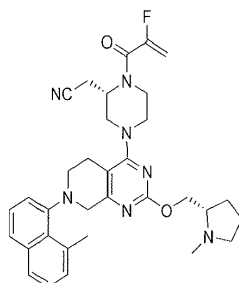


2-((S)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: 2-((S)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při teplotě 0 °C byly do 25 ml RBF obsahujícího N,N-dimethylformamid (3909 µl, 0,39 mmol) přidány 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (200 mg, 0,391 mmol) a triethylamin (136 µl, 0,98 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina (E)-4-fluorbut-2-enová (61,0 mg, 0,59 mmol). Poté byl do míchací směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (175 µl, 0,59 mmol). Reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 18 hodin. Byla přidána voda a směs byla extrahována EtOAc (3×15 ml). Extrakty byly sloučeny, promyty vodou (1×10 ml) a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn silikagelem (5–18% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 506, 89,3 mg, 0,15 mmol, výtěžek 38 %). ESI+APCI MS m/z 598,3 [M+H]⁺.

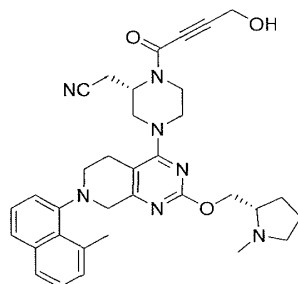
Příklad 507



2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

Krok A: 2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (8 g, 15,63 mmol) byl zředěn DMF (78,17 ml, 15,63 mmol), umístěn do dusíkové atmosféry a ochlazen na 0 °C. Byl přidán DIEA (6,827 ml, 39,09 mmol), následně byla přidána kyselina 2-fluorakrylová (2,112 g, 23,45 mmol) a po kapkách cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (9,307 ml, 15,63 mmol). Reakce byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 6 hodin a poté byla ponechána dalších 10 hodin, aby se zahřála na teplotu okolí. Reakce byla přelita do 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a dvakrát extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl promyt vodou, solným roztokem, vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 1–10% methanol/DCM (1% NH₄OH jako přísada) za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (PŘÍKLAD 507, 6,6 g, 11,31 mmol, výtěžek 72,32 %). ESI+APCI MS m/z 584,3 [M+H]⁺.

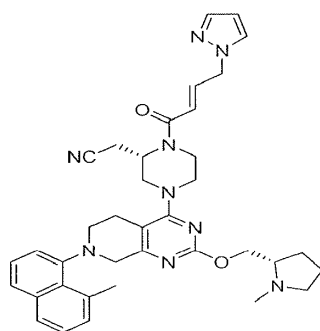
Příklad 508



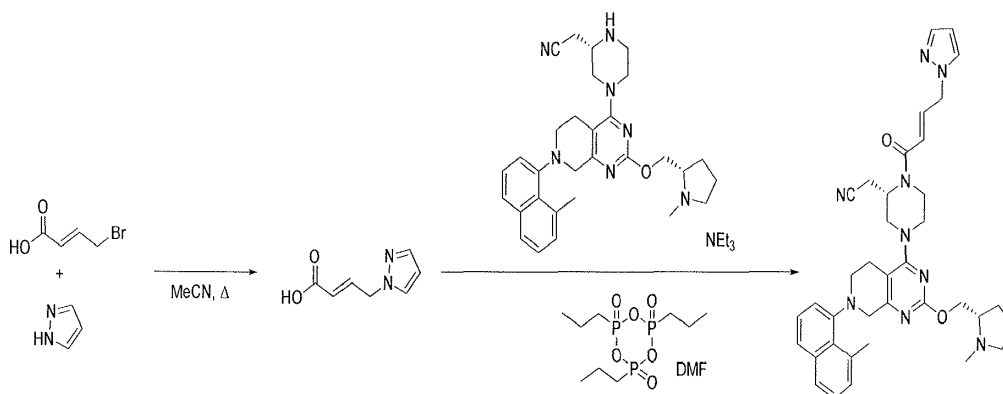
2-((S)-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-(4-hydroxybut-2-ynoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: byl připraven podle **příkladu 458**, krok D, přičemž kyselina 4-((tercbutyldimethylsilyl)oxy)but-2-ynová byla substituována kyselinou but-2-ynovou. ESI+APCI MS m/z 594,3 [M+H]⁺.

Příklad 509



2-((S)-1-((E)-4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

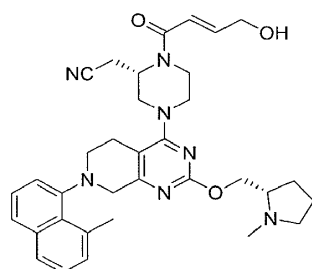


Krok A: Kyselina (E)-4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enová. Roztok kyseliny 4-bromkrotonové (100 mg, 0,606 mmol) a pyrazolu (37,1 mg, 0,546 mmol) v acetonitrilu (1 ml, 19,1 mmol) byl zahříván v uzavřené lahvičce po dobu 48 hodin na 60 °C za stálého míchání. Vzniklý světle zelený roztok byl rozdělen mezi vodu (5 ml) a EtOAc (15 ml), organické látky byly odděleny, organická vrstva byla promyta solankou, vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Materiál byl chromatografován na silikagelu v 2 až 5% MeOH/DCM + 0,2% TFA. Vzniklá pevná látka byla rozpuštěna v minimálním množství 6M HCl a odpařena za pomalého proudění N₂. Tento materiál byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

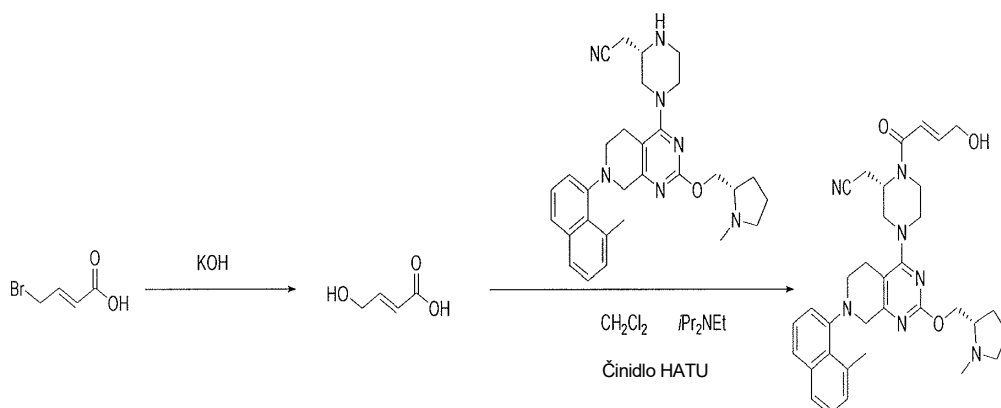
Krok B: 2-((S)-1-((E)-4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Míchaná směs 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (42,37 mg, 0,08281 mmol), (E)-4-(1H-pyrazol-1-yl)but-2-enové kyseliny (12,6 mg, 0,08281 mmol) a N,N-dimethylformamidu (1 ml, 12,79 mmol) byla za míchání chlazena na ledové solné lázni a do směsi byl přidán triethylamin (0,03463 ml, 0,2484 mmol) v jedné dávce, následován 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosfinan 2,4,6-trioxidem, 50% roztokem v EtOAc (0,07395 ml, 0,1242 mmol). Reakční směs se nechala zahřát na pokojovou teplotu během 5 min a míchala se při pokojové teplotě přes noc. Reakční směs byla rozdělena mezi 0,5M Na₂CO₃ (5 ml) a EtOAc (10 ml), organické látky byly odděleny, organická vrstva byla promyta vodou a solankou (po 5 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Produkt byl přečištěn silikagelovou chromatografií za použití 5% MeOH + 0,5% NH₄OH v DCM za vzniku tituliní sloučeniny jako bezbarvé pevné látky (PŘÍKLAD 509, 11,46 mg, 23 %). ESI+APCI MS m/z 646,3 [M+H]⁺.

Příklad 510



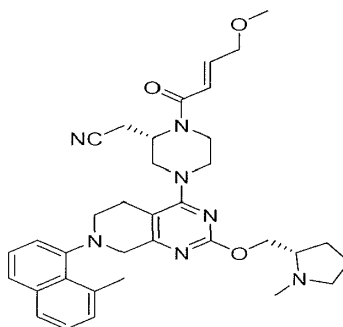
2-((S)-1-((E)-4-hydroxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



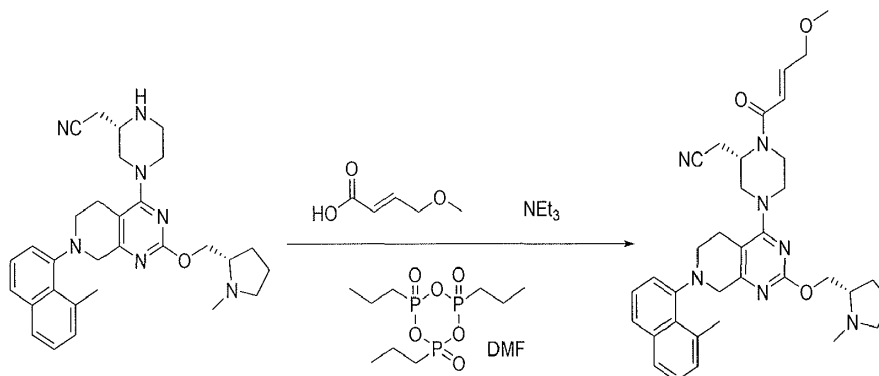
Krok A: Kyselina (E)-4-hydroxybut-2-enová. K míchané suspenzi kyseliny 4-bromkrotonové (4824 mg, 29,24 mmol) ve vodě (48 ml) byl po kapkách přidán 2M roztok hydroxidu draselného (4,921 g, 87,72 mmol) a vzniklý roztok byl zahříván do refluxu po dobu 5 min. Reakční směs byla ponechána pod proudem N₂, aby se ochladila a zkoncentrovala. Zbytek byl ochlazen na ledové lázni, okyselen 4M H₂SO₄ na pH 1–2, vzniklá suspenze byla odpařena ve vakuu na polovinu a poté extrahována EtOAc (3*60 ml). Spojené extrakty byly vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Materiál byl přečištěn chromatografií za použití 2 až 5% MeOH + 0,2% TFA, čímž byla získána cílová kyselina ve formě bezbarvých krystalků (2,165 g, 73 %).

Krok B: 2-((S)-1-((E)-4-hydroxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. K míchanému roztoku 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (100 mg, 0,1954 mmol), kyseliny (2E)-4-hydroxybut-2-enové (39,90 mg, 0,3909 mmol) a N-ethyl-N-isopropylpropan-2-aminu (0,06809 ml, 0,3909 mmol) v DCM (5 ml) byl najednou přidán O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorofosfát (111,5 mg, 0,2932 mmol) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 4 hodiny. Byla přidána voda (1 ml), reakční směs byla míchána 5 minut a rozdělena mezi EtOAc (10 ml) a nas. roztok NaHCO₃ (5 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta NaHCO₃, solným roztokem (po 5 ml), vysušena nad K₂CO₃ a odpařena ve vakuu. Zbytek byl chromatografován na silikagelu s 5% MeOH + 0,5% NH₄OH. Titulní sloučenina jako bezbarvá pevná látka (PŘÍKLAD 510, 29 mg, 25 %). ESI+APCI MS m/z 596,3 [M+H]⁺.

Příklad 511

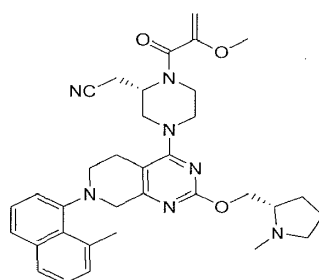


2-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

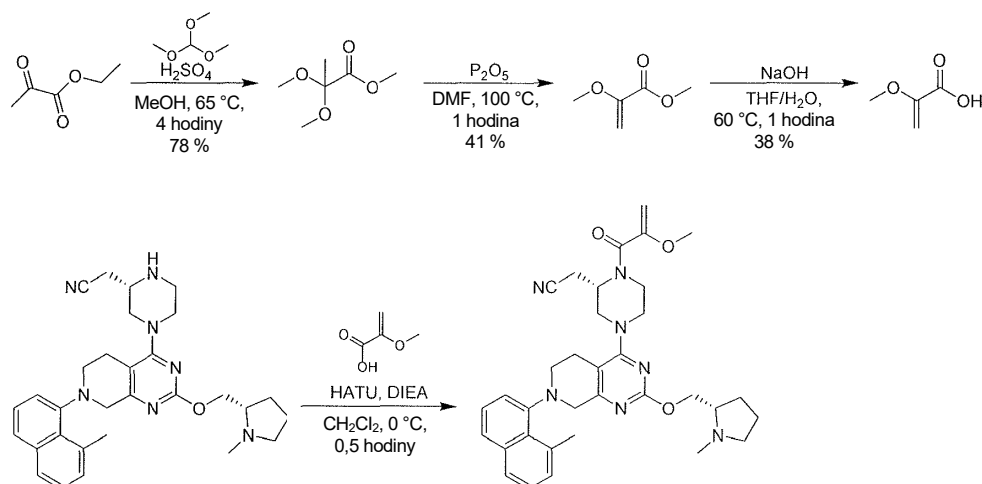


Krok A: 2-((S)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Mícháná směs 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (250 mg, 0,4886 mmol), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (85,10 mg, 0,7329 mmol) a N,N-dimethylformamidu (2 ml, 25,58 mmol) byla ochlazena na ledové solné lázni a najednou byl přidán triethylamin (0,2043 ml, 1,466 mmol), následovaný 2,4,6-triisopropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosfinan 2,4,6-trioxidem, 50% v EtOAc (0,4363 ml, 0,7329 mmol). Reakční směs se nechala zahřát na pokojovou teplotu po dobu 5 min a míchala se při pokojové teplotě po dobu 2 hodin. Vzniklý roztok byla rozdělen mezi 0,5M Na₂CO₃ (10 ml) a EtOAc (30 ml), organická vrstva byla oddělena, promyta vodou a solankou (po 10 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a odpařena ve vakuu. Materiál byl přečištěn silikagelovou chromatografií za použití 5% MeOH + 0,5% NH₄OH v DCM. Materiál byl dále přečištěn chromatografií na reverzní fázi, Gilson, 25 až 75% MeCN/H₂O + 0,1% TFA. Cílové frakce byly bazifikovány přebytkem 2M Na₂CO₃ a extrahovány DCM (3×50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solným roztokem, vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Titulní sloučenina jako světle žlutá pevná látka (PŘÍKLAD 511, 123 mg, 41 %). ESI+APCI MS m/z 610,3 [M+H]⁺.

Příklad 512



2-[(2S)-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: methyl 2,2-dimethoxypropanoát. K roztoku ethyl-2-oxopropanoátu (4,00 g, 34,5 mmol, 3,81 ml, 1,00 eq) a trimethoxymethanu (4,75 g, 44,8 mmol, 4,91 ml, 1,30 eq) v methanolu (10,0 ml) byla přidána H₂SO₄ (33,8 mg, 344 umol, 18,4 ul, 0,01 eq). Po 4 hodinách míchání při 65 °C byla hodnota pH upravena na hodnotu >7 pomocí KOH (120 mg ve 20,0 ml vody) a roztok byl extrahován ethylacetátem (3×20,0 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1×30,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl destilován při 60 °C pomocí olejové vývěvy za vzniku methyl 2,2-dimethoxypropanoátu (4,00 g, 27,0 mmol, výtěžek 78 %) jako bezbarvého oleje a byl bez dalšího čištění použit v dalším kroku.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 1,52 (s, 3H).

Krok B: methyl 2-methoxyprop-2-enoát. K roztoku methyl 2,2-dimethoxypropanoátu (2,00 g, 13,5 mmol, 1,00 eq) v DMF (20,0 ml) byl po částech přidán P₂O₅ (1,05 g, 7,42 mmol, 458 ul, 0,55 eq). Po 1 hodině zahřívání na 100 °C byla směs zředěna nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (20,0 ml), extrahována isopropyletherem (3×30,0 ml), promyta solankou (3×40,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl vydestilován pomocí olejové vývěvy za vzniku methyl 2-methoxyprop-2-enoátu (0,65 g, 5,60 mmol, výtěžek 41 %) jako bezbarvého oleje a bez dalšího čištění byl použit v dalším kroku.

Krok C: kyselina 2-methoxyprop-2-enová. Směs methyl 2-methoxyprop-2-enoátu (0,60 g, 5,17 mmol, 1,00 eq) a NaOH (827 mg, 20,7 mmol, 4,00 eq) v H₂O (5,00 ml) a THF (5,00 ml) byla míchána při 60 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla upravena na pH <3 pomocí koncentrované HCl (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku kyseliny 2-methoxyprop-2-enové (0,40 g, 1,96 mmol, výtěžek 38 %, čistota 50 %) ve formě růžového oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,63 (br s, 1H), 5,52 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).

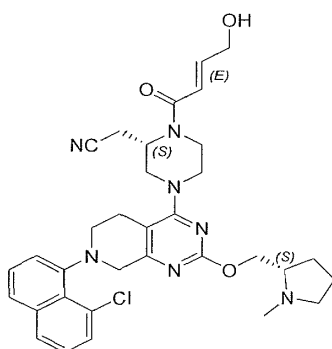
Krok D: 2-[(2S)-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,14 g, 274 umol, 1,00 eq), kyseliny 2-methoxyprop-2-enové (112 mg, 1,09 mmol, 4,00 eq) a DIEA (141 mg, 1,09 mmol, 191 ul, 4,00 eq) v dichlormethanu (5,00 ml) bylo přidáno činidlo HATU (208 mg, 547 umol, 2,00 eq) při 0 °C. Po 0,5 hodině míchání při 0 °C byla směs zředěna vodou (3,00 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (FA, 0,10%)/acetonitril] a prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 60%–90%, 12 min.). Požadovaná frakce byla odebrána a lyofilizována za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-

2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 512, 10,27 mg, 17,22 umol, výtěžek 6,3 %, čistota 99,9 %) jako bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 596.

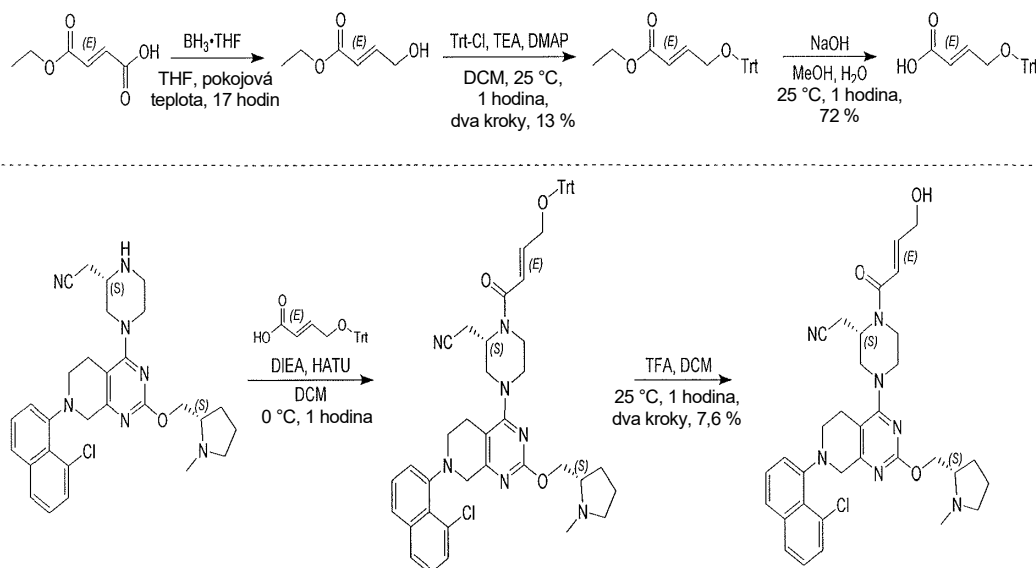
Podmínka SFC: IC-3S_3_40_3ML kolona: Chiralpak IC-3 100×4,6 mm I.D., 3 um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,45–7,31 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,05–4,61 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,37 (td, *J* = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 4,30–3,98 (m, 4H), 3,96–3,74 (m, 2H), 3,69 (br s, 3H), 3,59–3,28 (m, 2H), 3,27–2,93 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,88–2,51 (m, 4H), 2,47 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,11–1,98 (m, 1H), 1,89–1,74 (m, 3H).

Příklad 513



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: ethyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoát. K roztoku kyseliny (*E*)-4-ethoxy-4-oxo-but-2-enové (1,0 g, 7,29 mmol, 1,0 eq) v THF (6,0 ml) byl přidán roztok $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10,0M, 692 μl , 0,95 eq) v THF (8,0 ml) po kapkách během 1 hodiny při $-10\text{ }^\circ\text{C}$. Reakční směs byla postupně zahřívána na $25\text{ }^\circ\text{C}$ a míchána po dobu 17 hodin. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem vody (30,0 ml) a extrahována ethylacetátem ($30,0\text{ ml}\times 3$). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem ($30,0\text{ ml}\times 2$), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Sloučenina ethyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoát (900 mg, surovina) byla získána jako bezbarvý olej. Surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

Krok 2: (*E*)-4-trityloxybut-2-enoát. Směs ethyl (*E*)-4-hydroxybut-2-enoátu (900 mg, surový), [chlor(difeny)methyl]benzenu (2,89 g, 10,4 mmol), DMAP (84,5 mg, 692 μmol), TEA (1,4 g, 13,8 mmol, 1,9 ml) v DCM (5,0 ml) byl 3krát odplyněna a probublána N_2 a poté byla směs míchána při $25\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny v atmosféře N_2 . Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem H_2O (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem ($3\times 10,0\text{ ml}$). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát=20 : 1 až 15 : 1). Sloučenina ethyl (*E*)-4-trityloxybut-2-enoát (340 mg, 913 μmol , výtěžek 13 %) byla získána jako bezbarvý olej.

^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,38–7,35 (m, 6H), 7,26–7,22 (m, 6H), 7,18–7,15 (m, 3H), 6,88 (dt, J = 15,6, 3,6 Hz, 1H), 6,29 (dt, J = 15,6, 2,2 Hz, 1H), 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,72 (dd, J = 2,4, 2,0 Hz, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Krok 3: Kyselina (*E*)-4-trityloxybut-2-enová. K roztoku ethyl (*E*)-4-trityloxybut-2-enoátu (170 mg, 456 μmol , 1,0 eq) v MeOH (1,0 ml) byl přidán roztok NaOH (54,5 mg, 1,37 mmol, 3,0 eq) v H₂O (0,5 ml) a poté byla směs míchána při 40 °C po dobu 1 hodiny v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem 1M HCl při 0 °C do pH 5 a poté extrahována ethylacetátem (3×8,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3 : 1 až 1 : 1). Sloučenina kyselina (*E*)-4-trityloxybut-2-enová (113 mg, 328 μmol , výtěžek 72 %) byla získána jako bílá pevná látka.

^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,38–7,36 (m, 6H), 7,26–7,24 (m, 5H), 7,20–7,16 (m, 4H), 7,0 (dt, J = 15,6, 3,6 Hz, 1H), 6,32 (dt, J = 15,6, 2,0 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 3,2, 2,4 Hz, 2H).

Krok A: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (meziprodukt 71, 60,0 mg, 113 μmol , 1,0 eq), kyseliny (*E*)-4-trityloxybut-2-enové (77,8 mg, 226 μmol , 2,0 eq) a DIEA (73,0 mg, 564 μmol , 98 μl , 5,0 eq) v DCM (2,0 ml) bylo přidáno činidlo HATU (64 mg, 169 μmol , 1,5 eq) v jedné dávce při 0 °C v atmosféře N₂. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidávkem H₂O (8,0 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (150 mg, surový) byla získána jako žlutá pevná látka a surový produkt byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 858.

Krok

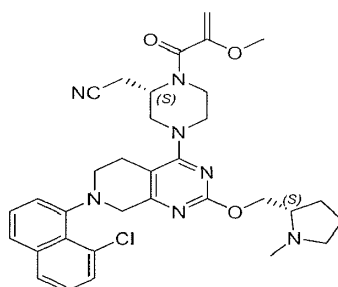
B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku

2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, surový) v DCM (1,0 ml) byla přidána TFA (1,0 ml, 13,5 mmol). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním vodného roztoku NaHCO₃ při teplotě 0 °C do pH 8 a poté extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 48%–72%, 10 min.) a lyofilizace. Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 513, 8,21 mg, 13,3 umol, výtěžek 7,6 %, čistota 99,8 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 616.

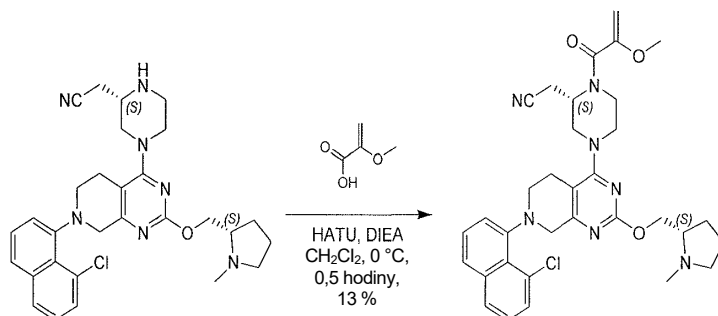
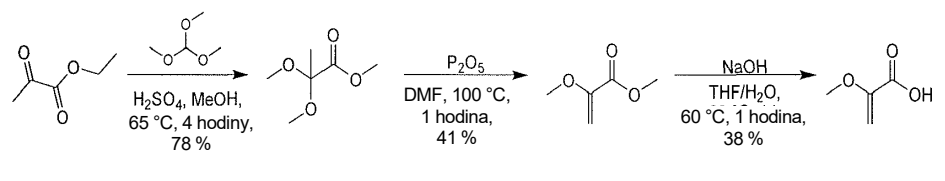
Podmínka SFC: 100% e.e.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70–7,33 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 6,8, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (dt, *J* = 11,98, 7,82 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,19–7,11 (m, 1H), 6,99 (dt, *J* = 14,8, 3,4 Hz, 1H), 6,56 (br s, 1H), 5,02–4,57 (m, 1H), 4,39–4,29 (m, 4H), 4,12–4,06 (m, 1H), 4,03–3,99 (m, 2H), 3,85–3,72 (m, 2H), 3,67–3,36 (m, 3H), 3,24–3,09 (m, 2H), 3,03–2,89 (m, 3H), 2,73 (brs, 1H), 2,63–2,61 (m, 1H), 2,50 (brs, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,25–2,19 (m, 1H), 2,03–1,92 (m, 1H), 1,70–1,60 (m, 3H).

Příklad 514



2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: methyl 2,2-dimethoxypropanoát. K roztoku ethyl-2-oxopropanoátu (4,00 g, 34,5 mmol, 3,81 ml, 1,00 eq) a trimethoxymethanu (4,75 g, 44,8 mmol, 4,91 ml, 1,30 eq) v methanolu (10,0 ml) byla přidána H₂SO₄ (33,8 mg, 344 umol, 18,4 ul, 0,01 eq). Po 4 hodinách míchání při 65 °C byla reakční směs upravena na hodnotu pH > 7 vodným roztokem KOH (120 mg ve 20,0 ml vody) a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1×30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl destilován při 60 °C ve vakuu za vzniku methyl 2,2-dimethoxypropanoátu (4,00 g, 27,0 mmol, výtěžek 78 %) jako bezbarvého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 3,81 (s, 3H), 3,28 (s, 6H), 1,52 (s, 3H).

Krok 2: methyl 2-methoxyprop-2-enoát. K roztoku methyl 2,2-dimethoxypropanoátu (2,00 g, 13,5 mmol, 1,00 eq) v DMF (20,0 ml) byl po částech přidán P₂O₅ (1,05 g, 7,42 mmol, 458 ul, 0,55 eq). Po 1 hodině míchání při 100 °C byla směs zředěna nasyceným hydrogenuhličitanem sodným (20,0 ml) a extrahována isopropyletherem (3×30,0 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (3×40,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl vydestilován ve vakuu za vzniku methyl 2-methoxyprop-2-enoátu (0,65 g, 5,60 mmol,

výtěžek 41 %) jako bezbarvého oleje, který byl použit k dalšímu kroku bez dalšího čištění.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 5,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Krok 3: kyselina 2-methoxyprop-2-enová. Směs methyl 2-methoxyprop-2-enoátu (0,60 g, 5,17 mmol, 1,00 eq) a NaOH (827 mg, 20,7 mmol, 4,00 eq) v H₂O (5,00 ml) a THF (5,00 ml) byla míchána při 60 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla upravena na pH <3 pomocí koncentrované HCl (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku kyseliny 2-methoxyprop-2-enové (0,40 g, 1,96 mmol, výtěžek 38 %, čistota 50 %) ve formě růžového oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

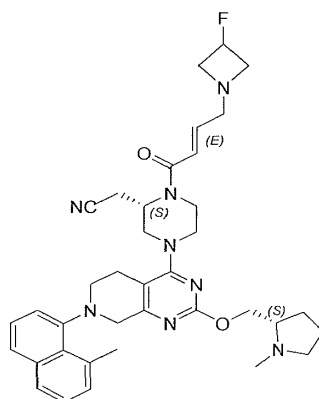
^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,63 (br s, 1H), 5,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H).

Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (0,20 g, 376 umol, 1,00 eq), kyseliny 2-methoxyprop-2-enové (153 mg, 1,50 mmol, 4,00 eq) a DIEA (194 mg, 1,50 mmol, 262 ul, 4,00 eq) v dichlormethanu (5,00 ml) bylo přidáno činidlo HATU (286 mg, 752 umol, 2,00 eq) při 0 °C. Po míchání při 0 °C po dobu 0,5 hodiny byla reakce přečištěna metodou flash na reverzní fázi [voda (FA, 0,1%)/acetonitril], prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 25%–45%, 7,8 min.) a dále prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 55%–79%, 10 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chlor-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-methoxyprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 514, 30,1 mg, 48,9 umol, výtěžek 13 %, čistota 100 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 616.

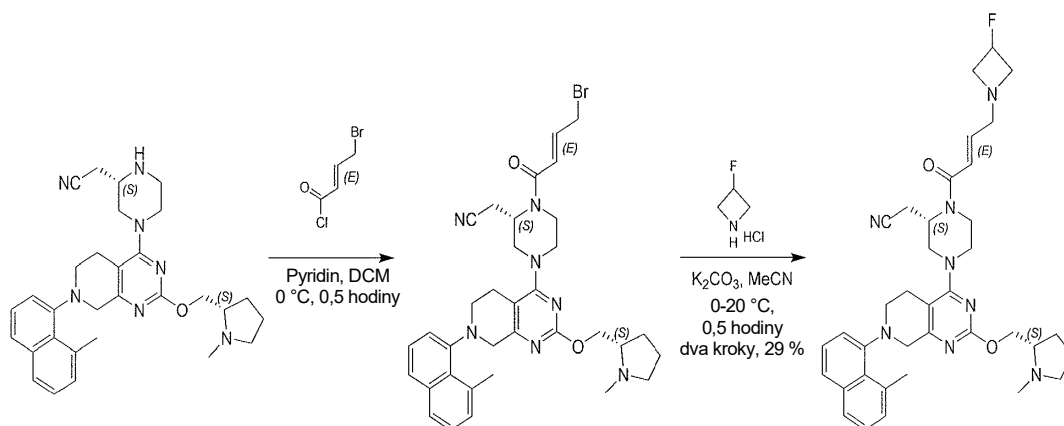
Podmínka SFC: "AS-3_MeOH (DEA)_5_40_3mL-35T kolona: Chiralpak AS-3 50×4,6mm I.D., 3µm, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44 (td, *J* = 7,6, 13,6 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 5,07–4,63 (m, 1H), 4,57–4,29 (m, 4H), 4,21–3,96 (m, 3H), 3,95–3,77 (m, 2H), 3,69 (br s, 3H), 3,59 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,51–3,32 (m, 1H), 3,30–3,02 (m, 5H), 2,89–2,50 (m, 4H), 2,47 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,32–2,23 (m, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,89–1,72 (m, 3H).

Příklad 515



2-[(2S)-1-[(*E*)-4-(3-fluorazetidín-1-yl)but-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: 2-[(2S)-1-[(*E*)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-

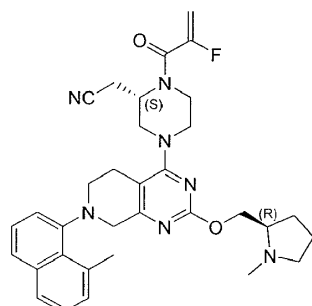
2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 293 umol, 1,0 eq) a pyridinu (186 mg, 2,35 mmol, 189 ul, 8,0 eq) v dichlormethanu (4,0 ml) byl přidán (E)-4-brombut-2-enoylchlorid (215 mg, 1,17 mmol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za vzniku produktu 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, surový) jako žlutého oleje. Produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 658.

Krok B: 2-[(2S)-1-[(E)-4-(3-fluorazetidín-1-yl)but-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-[(E)-4-brombut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 228 umol, 1,0 eq) a K₂CO₃ (315 mg, 2,28 mmol, 10,0 eq) v acetonitrilu (2,0 ml) byl přidán 3-fluorazetidín (152 mg, 1,37 mmol, 6,0 eq, HCl). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (5,0 ml) a extrahována ethylacetátem (4×5,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 60%–90%, 12 min.) za vzniku titulóvní sloučeniny 2-[(2S)-1-[(E)-4-(3-fluorazetidín-1-yl)but-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 515, 45,0 mg, 66 umol, výtěžek 29 %, čistota 96 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 653.

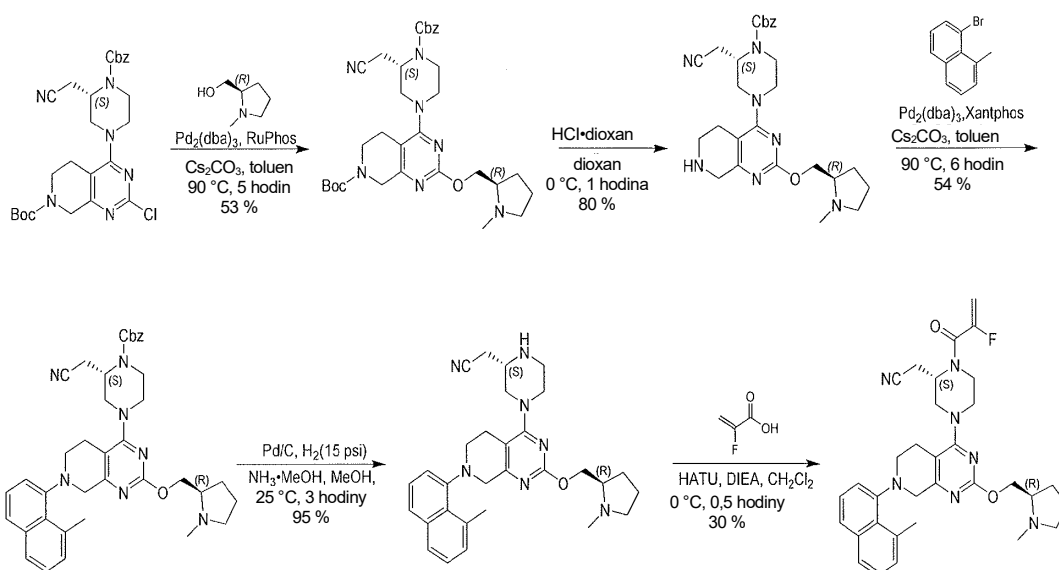
¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,70 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,6, 15,2 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 6,92–6,82 (m, 1H), 6,52–6,31 (m, 1H), 5,28–5,08 (m, 1H), 5,07–4,46 (m, 1H), 4,41–4,33 (m, 1H), 4,32–4,01 (m, 4H), 4,01–3,79 (m, 2H), 3,79–3,56 (m, 3H), 3,55–3,37 (m, 2H), 3,36–3,31 (m, 2H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,23–3,18 (m, 2H), 3,17–3,15 (m, 1H), 3,14–3,06 (m, 2H), 3,05–2,95 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,75 (m, 1H), 2,71–2,57

(m, 2H), 2,47 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,88–1,67 (m, 3H).

Příklad 516



2-((*S*)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: terc-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2(*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Směs terc-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-chlor-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (5,5 g, 10,4 mmol, 1 eq), [(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methanolu (2,40 g, 20,9 mmol, 2,25 ml, 2 eq), Pd₂(dba)₃ (1,91 g, 2,09 mmol, 0,2 eq), RuPhos (1,95 g, 4,17 mmol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (8,50 g, 26,1 mmol, 2,5 eq) v toluenu (100 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 5 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs

byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl zředěn ethylacetátem (100 ml) a vodou (50 ml). Poté byla směs okyselena na pH ~4 vodným roztokem 1M HCl. Vodná fáze byla oddělena a bazifikována na pH ~8 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃, poté byla směs extrahována ethylacetátem (2×50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (4 g, 5,55 mmol, výtěžek 53 %, čistota 84 %) byl získán jako žlutá pevná látka a použit k dalšímu kroku bez čištění.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,46–7,31 (m, 5H), 5,23 (s, 2H), 4,74–4,49 (m, 2H), 4,43–4,27 (m, 2H), 4,21–3,70 (m, 5H), 3,42–3,17 (m, 3H), 3,09 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,98 (td, *J* = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,86–2,74 (m, 1H), 2,74–2,54 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,35–2,21 (m, 1H), 2,05–1,97 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H), 1,49 (s, 9H).

Krok B: benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl 4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,7 g, 6,11 mmol, 1 *eq*) v dioxanu (20 ml) byla přidána HCl/dioxan (4M, 22,9 ml, 15 *eq*). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Kapalina byla dekantována a pevná látka byla odebrána. Pevný zbytek byl zředěn vodou (50 ml) a dichlormethanem (100 ml), poté byla směs bazifikována na pH ~8 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ a extrahována dichlormethanem (3×100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (2,6 g, 4,89 mmol, výtěžek 80 %, čistota 95 %) byl získán jako žlutá pevná látka a použit v dalším kroku bez čištění. LCMS [ESI, M+1]: 506.

Krok C: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-*r*7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[*r*(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu

(2,3 g, 4,55 mmol, 1 eq), 1-brom-8-methyl-naftalenu (meziprodukt 69,1,31 g, 5,91 mmol, 1,3 eq), Cs₂CO₃ (3,71 g, 11,4 mmol, 2,5 eq), Pd₂(dba)₃ (833 mg, 909 umol, 0,2 eq) a činidla Xantphos (1,05 g, 1,82 mmol, 0,4 eq) v toluenu (50 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 6 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3×200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/methanol = 100/1 až 10/1). Benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (1,6 g, 2,48 mmol, výtěžek 54 %) byl získán jako žlutá pevná látka.

Krok D: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Směs benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,60 g, 2,48 mmol, 1,00 eq) v MeOH (20,0 ml) a NH₃ (20 hm. % v MeOH, 7 ml) byla hydrogenována s Pd/C (100 mg, 2,48 mmol, čistota 10 %, 1,00 eq) jako katalyzátorem v atmosféře H₂ (4,99 mg, 2,48 mmol, 1,00 eq, 15 psi) při 25 °C po dobu 3 hodin. Katalyzátor byl odfiltrován přes celitovou vrstvu a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Surový produkt byl použit k dalšímu kroku přímo bez dalšího čištění. 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (1,20 g, 2,35 mmol, výtěžek 95 %) byl získán jako světle žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 512.

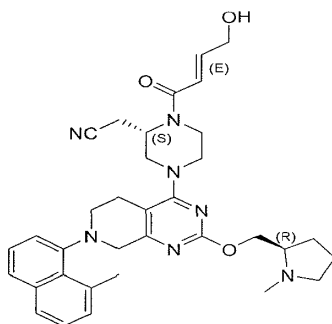
Krok E: 2-[(2S)-1-(2-fluorprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (140 mg, 274 umol, 1,00 eq) a kyseliny 2-fluorprop-2-enové (73,9 mg, 821 umol, 3,00 eq) v dichlormethanu (3,00 ml) byly přidány DIEA (212 mg, 1,64 mmol, 286 ul, 6,00 eq) a HATU (312 mg, 821 umol, 3,00 eq) v jedné dávce při 0 °C v atmosféře N₂. Po 30 minutách míchání při 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (10,0 ml)

a extrahována dichlormethanem (2×10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (1×10,0 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány při sníženém tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) – ACN]; B%: 55%–85%, 10 min.). Titulní sloučenina 2-[(2*S*)-1-(2-fluorprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 516, 48,7 mg, 82,1 umol, výtěžek 30 %, čistota 98,4 %) byl získán jako bílá pevná látka.

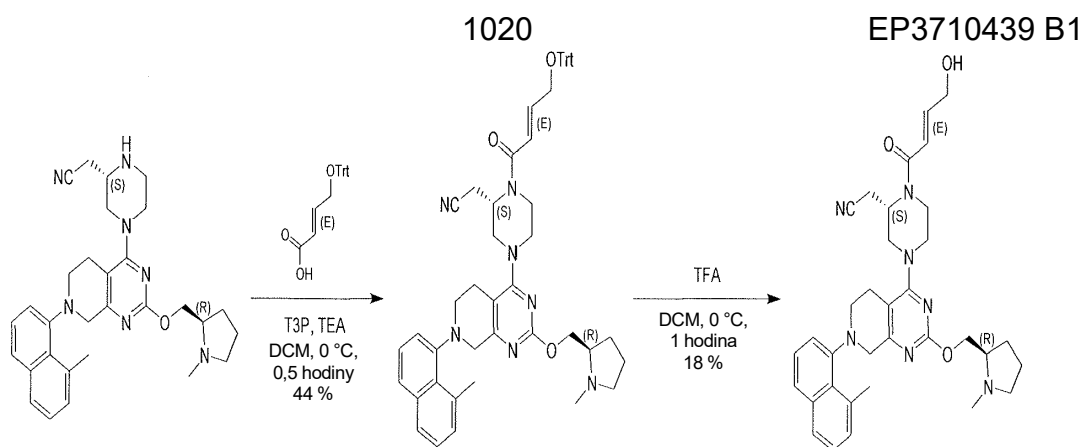
Podmínka SFC: "kolona: Chiralcel OJ-3 50×4,6 mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,62 (m, 2H), 7,45–7,31 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,53–5,34 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 17,2 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,41–4,32 (m, 1H), 4,31–4,22 (m, 1H), 4,21–4,10 (m, 2H), 4,10–4,02 (m, 1H), 3,89 (br d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 18,4 Hz, 1H), 3,59–3,40 (m, 2H), 3,27–3,15 (m, 2H), 3,14–3,04 (m, 2H), 3,03–2,90 (m, 4H), 2,90–2,73 (m, 2H), 2,72–2,56 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,11–1,98 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H).

Příklad 517



2-((*S*)-1-((*E*)-4-hydroxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 234 μmol , 1 eq), TEA (142 mg, 1,41 mmol, 195 μl , 6 eq) a kyseliny (E)-4-trityloxybut-2-enové (96,9 mg, 281 μmol , 1,2 eq) v ethylacetátu (2 ml) byl při 0 °C přidán T3P (448 mg, 703 μmol , 418 μl , čistota 50 % v EtOAc, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (5 ml) a extrahována ethylacetátem (3×10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/methanol = 200/1 až 10/1). 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (90 mg, 103 μmol , výtěžek 44 %, čistota 96 %) byl získán jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 838.

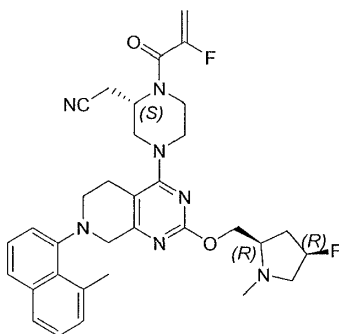
Krok B: 2-[(2S)-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80 mg, 95,5 μmol , 1 eq) v dichlormethanu (200 μl) byla přidána TFA (218 mg, 1,91 mmol, 141 μl , 20 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (5 ml) a bazifikována na pH ~8 vodným roztokem NaHCO_3 (2 ml). Směs byla extrahována dichlormethanem (3×5 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za

sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.). Směs byla odebrána a lyofilizována. Titulní sloučenina 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-hydroxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 517, 10,2 mg, 16,8 umol, výtěžek 18 %, čistota 98,5 %) byla získána jako bělavá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 596.

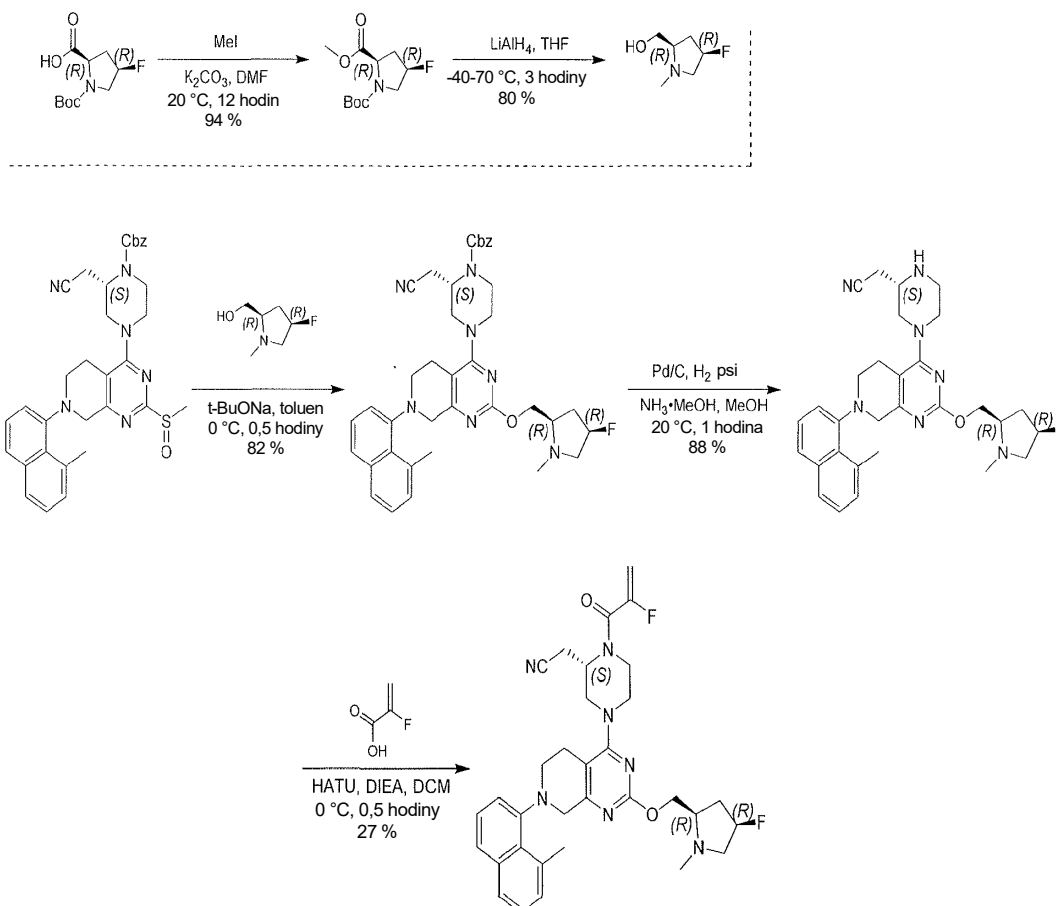
Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OD-3 50×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: 40% methanol (0,05% DEA) v CO₂, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H nmR (400MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,61 (m, 2H), 7,46–7,30 (m, 2H), 7,27–7,16 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 6,62 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 5,25–4,53 (m, 1H), 4,48–4,32 (m, 3H), 4,30–3,95 (m, 4H), 3,93–3,82 (m, 1H), 3,81–3,61 (m, 1H), 3,59–3,39 (m, 2H), 3,30–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,87–2,53 (m, 4H), 2,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,34–2,21 (m, 1H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,98–1,82 (m, 3H).

Příklad 518



2-[(2*S*)-4-[2-[(2*R*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: O1-terc-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-fluorpyrrolidin-1,2-dikarboxylát. K roztoku kyseliny (2R,4R)-1-terc-butoxykarbonyl-4-fluor-pyrrolidin-2-karboxylové (300 mg, 1,29 mmol, 1,0 eq) a K₂CO₃ (533 mg, 3,86 mmol, 3,0 eq) v DMF (2,0 ml) byl přidán MeI (4,80 g, 33,8 mmol, 2,11 ml, 26,3 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (5,0 ml) a extrahována ethylacetátem (2×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ ethylacetát=10 : 1 až 1 : 1) za vzniku produktu O1-terc-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-fluorpyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (300 mg, 1,21 mmol, výtěžek 94 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 5,30–5,10 (m, 1H), 4,58–4,37 (m, 1H), 3,94–3,76 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72–3,55 (m, 1H), 2,54–2,23 (m, 2H), 1,52–1,40 (m, 9H).

Krok 2: [(2R,4R)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol K roztoku O1-terc-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-fluorpyrrolidin-1,2-dikarboxylátu. (300 mg, 1,21 mmol,

1,0 eq) v THF (3,0 ml) byl přidán LiAlH₄ (138 mg, 3,64 mmol, 3,0 eq) při -40 °C. Směs se při této teplotě míchala 1 hodinu, poté se zahřála na 70 °C a míchala se při 70 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla reakční směs zchlazena nasyceným vodným roztokem Na₂SO₄ (0,30 ml) a poté přefiltrována. Matečný roztok byl odebrán a zkoncentrován ve vakuu za vzniku produktu [(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol (130 mg, 976 umol, výtěžek 80 %) jako žlutého oleje.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5,18–4,98 (m, 1H), 3,76–3,70 (m, 1H), 3,54–3,43 (m, 1H), 3,38–3,28 (m, 1H), 2,51–2,44 (m, 1H), 2,42–2,37 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,34–2,26 (m, 1H), 2,21–2,09 (m, 1H).

Krok A: benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl] methanolu (103 mg, 773 umol, 2,0 eq) a t-BuONa (55,8 mg, 580 umol, 1,50 eq) v toluenu (2,0 ml) byl přidán benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (230 mg, 387 umol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí flash HPLC na reverzní fázi (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku produktu benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (210 mg, 316 umol, výtěžek 82 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:664.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45–7,32 (m, 7H), 7,26–7,17 (m, 2H), 5,24–5,02 (m, 3H), 4,73–4,61 (m, 1H), 4,53–4,42 (m, 1H), 4,30–4,18 (m, 2H), 4,11–3,96 (m, 2H), 3,94–3,81 (m, 1H), 3,81–3,67 (m, 1H), 3,58–3,47 (m, 1H), 3,46–3,29 (m, 2H), 3,24–3,06 (m, 3H), 3,05–2,96 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,82–2,71 (m, 2H), 2,70–2,51 (m, 2H), 2,50–2,47 (m, 4H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,12–2,05 (m, 1H).

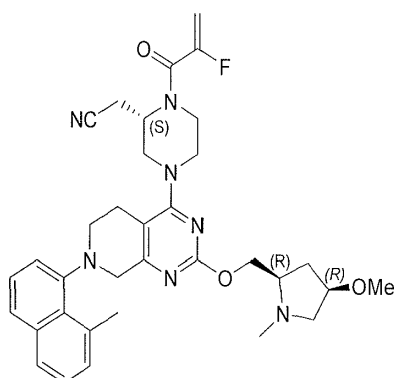
Krok B: 2-[2*S*)-4-[2-[(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

yl]acetonitril. K roztoku benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 301 umol, 1,0 eq) a NH₃•MeOH (2,0 ml, čistota 20 %) v methanolu (4,0 ml) bylo přidáno Pd/C (80 mg, čistota 10 %). Směs byla 3krát probublána N₂ a poté míchána v atmosféře H₂ (15 Psi) při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celit. Matečná kapalina byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku produktu 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (140 mg, 264 umol, výtěžek 88 %) jako žlutého oleje. Produkt byl použit pro další krok přímo bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]:664.

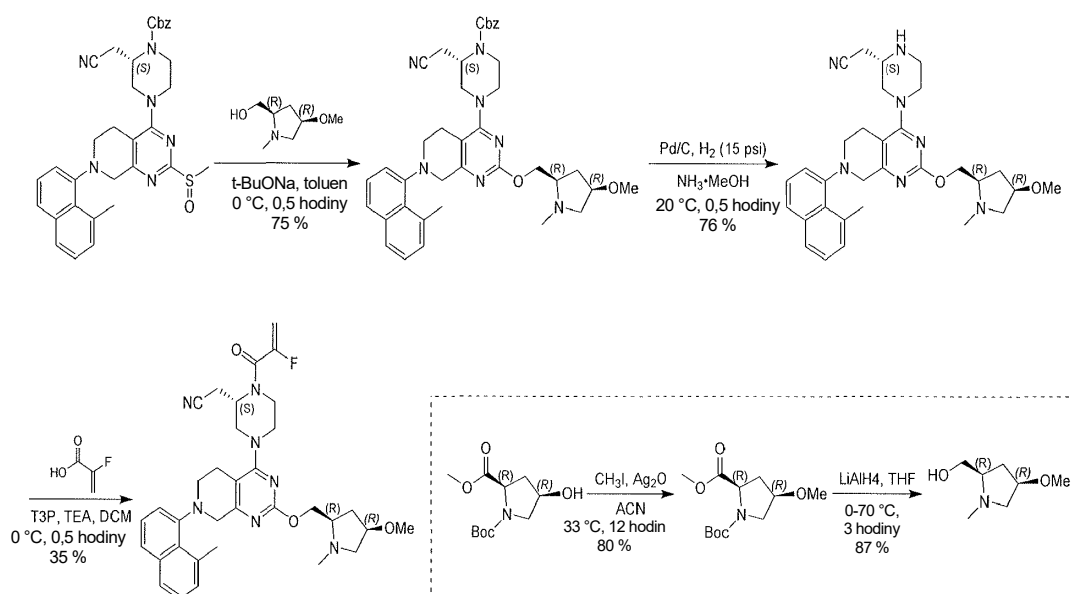
Krok C: 2-[(2*S*)-4-[2- [[*(2R,4R)*]-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 226 umol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluorprop-2-enové (61,2 mg, 680 umol, 3,0 eq) a DIEA (176 mg, 1,36 mmol, 238 ul, 6,0 eq) v DCM (3,0 ml) bylo přidáno činidlo HATU (258,44 mg, 679,69 umol, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (5,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×5,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50%–80%, 12 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 518, 37,9 mg, 60,1 umol, výtěžek 27 %, čistota 96 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 602.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,70 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 5,53–5,32 (m, 1H), 5,30–5,22 (m, 1H), 5,21–5,03 (m, 1H), 4,97–4,68 (m, 1H), 4,52–4,42 (m, 1H), 4,29–4,20 (m, 2H), 4,18–4,03 (m, 2H), 3,95–3,68 (m, 2H), 3,60–3,41 (m, 2H), 3,39–3,30 (m, 1H), 3,26–3,15 (m, 2H), 3,15–2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,90–2,54 (m, 4H), 2,53–2,46 (m, 4H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,13–1,97 (m, 1H).

Příklad 519



2-[(2S)-1-(2-fluorprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok 1: O1-*tert*-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylát. K roztoku O1-*tert*-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (2,1 g, 8,56 mmol, 1 eq) v MeCN (42 ml) byl přidán Ag₂O (5,95 g, 25,7 mmol, 3 eq) a CH₃I (7,75 g, 54,6 mmol, 3,40 ml, 6,38 eq). Reakční směs byla míchána při teplotě 33 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 8/1 až 5/1) za vzniku O1-*tert*-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (1,88 g, 6,89 mmol, výtěžek 80 %, čistota 95,0 %) jako bezbarvého oleje.

^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ = 4,45–4,26 (m, 1H), 3,96–3,89 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,68–3,55 (m, 1H), 3,54–3,43 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,38–2,17 (m, 2H), 1,51–1,37 (m, 9H).

Krok 2: [(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanol. K roztoku O1-*tert*-butyl O2-methyl (2R,4R)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (2,98 g, 11,5 mmol, 1 eq) v THF (60 ml) byl přidán LiAlH_4 (872 mg, 23,0 mmol, 2 eq) při 0 °C, směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Poté byla reakční směs zahřáta na 80 °C a míchána po dobu 2 hodin. Směs byla zchlazena nasyceným vodným roztokem Na_2SO_4 (3 ml), poté přefiltrována a filtrační koláč byl promyt THF (3×20 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku [(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (1,53 g, 10,0 mmol, výtěžek 87 %, čistota 95,0 %) ve formě hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

^1H nmR (400 MHz, chloroform- d) δ = 3,82–3,76 (m, 1H), 3,69 (dd, J = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 3,45 (dd, J = 1,6, 10,8 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,62 (br s, 1H), 2,42 (tdd, J = 2,8, 6,4, 9,2 Hz, 1H), 2,38–2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (ddd, J = 6,8, 8,8, 14,0 Hz, 1H), 1,92 (tdd, J = 1,6, 6,8, 14,0 Hz, 1H).

Krok A: (benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (1,37 g, 9,42 mmol, 2,8 eq) v toluenu (40 ml) byl přidán *t*-BuONa (970 mg, 10,1 mmol, 3 eq) při 0 °C, poté byl přidán benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (2 g, 3,36 mmol, 1 eq) při 0 °C a reakční směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (20 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována EtOAc (2×20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 57 %) za vzniku (benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1,8 g, 2,53 mmol, výtěžek 75 %, čistota 95,0 %)) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:676.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,73–7,60 (m, 2H), 7,47–7,31 (m, 7H), 7,27–7,16 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,45 (br dd, J = 4,4, 10,0 Hz, 1H), 4,24–4,16 (m, 2H), 4,10–3,96 (m, 2H), 3,96–3,65 (m, 3H), 3,59–3,40 (m, 2H), 3,29 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,25–3,06 (m, 4H), 3,00 (dt, J = 3,6, 12,4 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,81–2,55 (m, 4H), 2,45 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,42–2,29 (m, 2H), 1,88–1,68 (m, 2H).

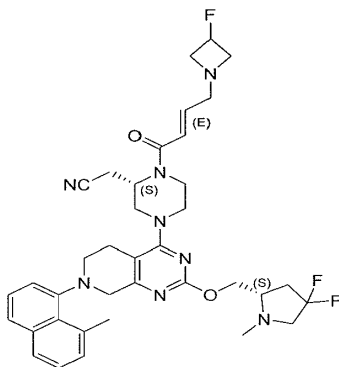
Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (2 g, 2,96 mmol, 1 eq) a NH₃•MeOH (20 ml, čistota 20 %) v MeOH (40 ml) bylo přidáno Pd/C (1 g, čistota 10 %) v atmosféře N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (1,29 g, 2,26 mmol, výtěžek 76 %, čistota 95 %) jako žluté pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]:542.

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluorprop-2-enoyl)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2R,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5/7-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 277 umol, 1 eq), kyseliny 2-fluorprop-2-enové (74,8 mg, 831 umol, 3 eq) a TEA (336 mg, 1,66 mmol, 462 ul, čistota 50 %, 6 eq) v EtOAc (3 ml) byl přidán T3P (264 mg, 831 umol, 247 ul, 3 eq) při 0 °C a směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (4 ml). Směs byla extrahována EtOAc (3×8 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 32 %). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55%–85%, 12 min.) za vzniku titulóvní sloučeniny 2-

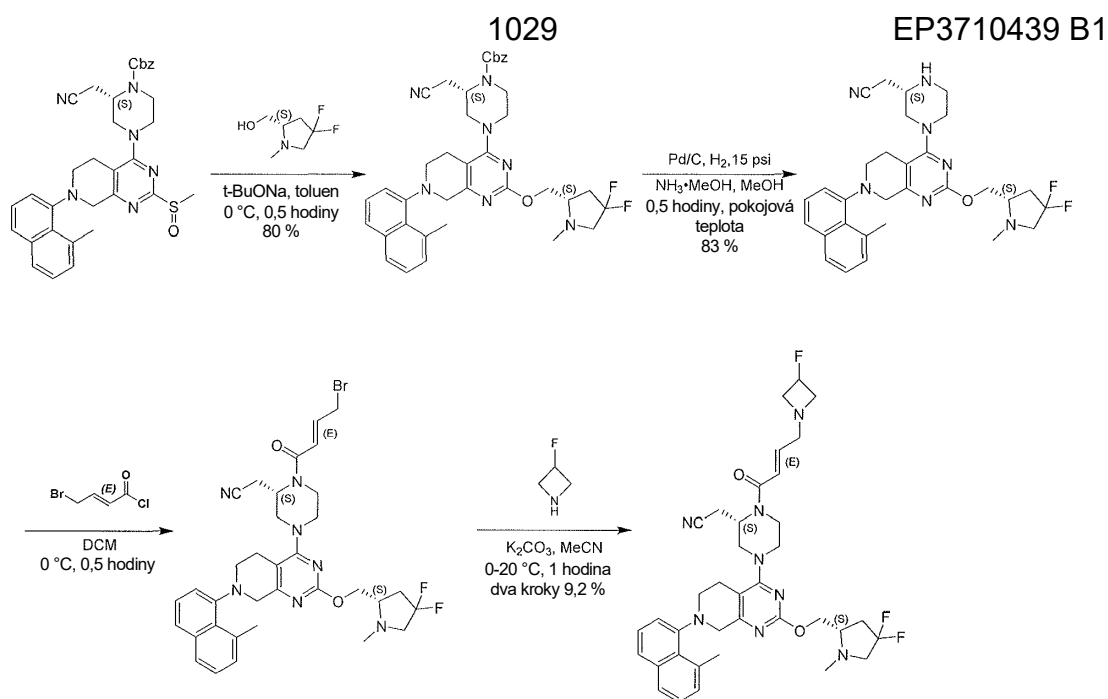
[(2*S*)-1-(2-fluorprop-2-enoyl)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 519, 59,5 mg, 97,0 umol, výtěžek 35 %, čistota 100 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 614.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,70 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,53–5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,50–4,41 (m, 1H), 4,30–3,99 (m, 4H), 3,96–3,71 (m, 3H), 3,59–3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,25–3,15 (m, 3H), 3,14–2,94 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,90–2,74 (m, 2H), 2,73–2,55 (m, 2H), 2,45 (d, *J* = 5,6 Hz, 3H), 2,42–2,29 (m, 2H), 1,81 (br dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 1H).

Příklad 520



2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3-fluorazetidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok

A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-4,4-difluor-1-

methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2S)-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methanolu (609,98 mg, 4,04 mmol, 3,0 eq) a *t*-BuONa (388 mg, 4,04 mmol, 3,0 eq) v toluenu (2,0 ml) byl po kapkách přidán roztok benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq) v toluenu (4,0 ml) při 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs promyta vodou (15,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×20,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (50,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí flash HPLC na reverzní fázi [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–80% MeCN]. Získaný produkt byl poté zkoncentrován, vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (3×50,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Sloučenina benzyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (750 mg, 1,08 mmol, výtěžek 80,1 %, čistota 98 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 682.

Krok B: 2-[2S)-4-[2-[[2S)-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-

(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

yl]acetonitril. Benzyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (650 mg, 953 umol, 1,0 eq) a Pd/C (200 mg, čistota 10 %) byly přidány v MeOH (8,0 ml) a NH₃ MeOH (8,0 ml, čistota 20 %), poté byla směs odplyněna a 3krát probublána H₂, a poté byla směs míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny v atmosféře H₂(15 psi). Po dokončení byla surová směs přefiltrována přes celitovou podložku. Koláč byl promyt MeOH (50,0 ml) a filtrát vysušen ve vysokém vakuu. Sloučenina 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (420 mg, 736 umol, výtěžek 77,2 %, čistota 96 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 548.

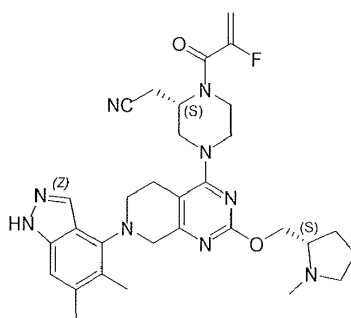
Krok C: 2-[[*(2S)*]-1-[(*E*)-4-brombut-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (420 mg, 822 umol, 1,0 eq) a pyridinu (520 mg, 6,57 mmol, 531 ul, 8,0 eq) v DCM (6,0 ml) byl přidán (*E*)-4-brombut-2-enoylchlorid (603 mg, 3,29 mmol, 4,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Produkt 2-[[*(2S)*]-1-[(*E*)-4-brombut-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (500 mg, surový) byl získán jako žlutý olej. Surový produkt byl použit přímo k dalšímu kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 695.

Krok D: 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-(3-fluorazetidín-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*]-1-[(*E*)-4-brombut-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (500 mg, 720 umol, 1,0 eq) a K₂CO₃ (995 mg, 7,20 mmol, 10,0 eq) v MeCN (12,0 ml) byl při 0 °C přidán 3-fluorazetidín (482 mg, 4,32 mmol, 6,0 eq, HCl). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo promyto vodou (10,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 × 10 ml).

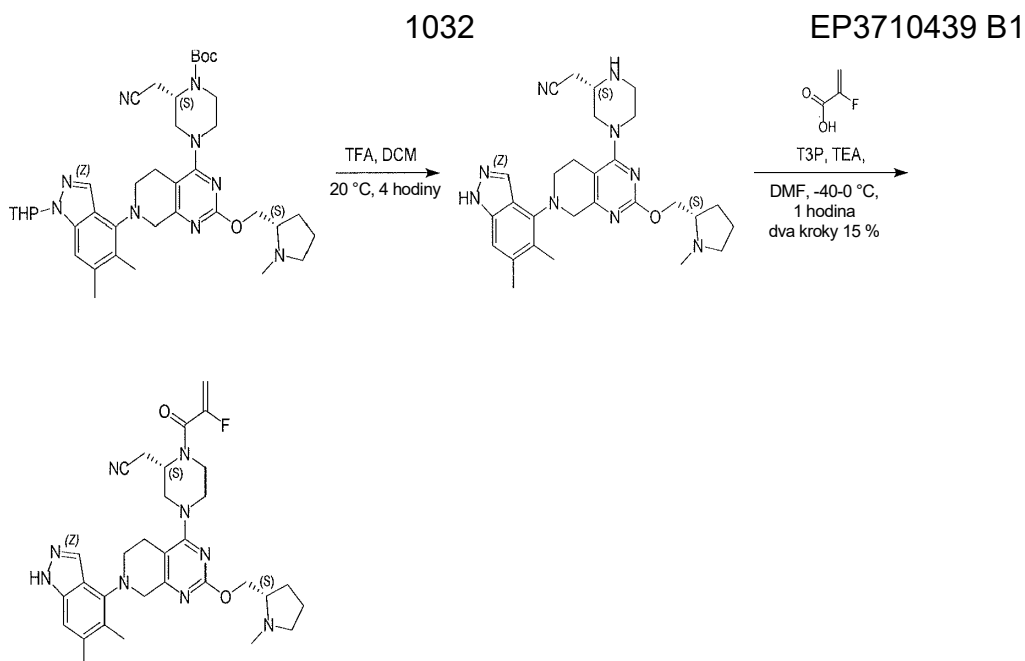
Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄ a rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al₂O₃, petrolether/ ethylacetát = 3 : 1 až ethylacetát : methanol = 100 : 1), poté byl surový produkt zkoncentrován a přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150×25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55%–79%, 10 min.; B%: 45%–75%, 12 min.) a lyofilizace. Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-(3-fluorazetidin-1-yl)but-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetoneitril (PŘÍKLAD 520, 45,8 mg, 66,5 umol, výtěžek 9,24 %, čistota 100 %) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 689.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,74–7,63 (m, 2H), 7,47–7,32 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 6,88 (br d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 6,42 (br d, *J* = 15,4 Hz, 1H), 5,27–5,05 (m, 1H), 4,64 (br s, 1H), 4,48–4,41 (m, 1H), 4,31–4,18 (m, 2H), 4,16–3,95 (m, 2H), 3,94–3,84 (m, 1H), 3,82–3,66 (m, 3H), 3,54 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,50–3,36 (m, 2H), 3,34 (br d, *J* = 3,8 Hz, 2H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,24–3,08 (m, 4H), 3,07–2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,76 (m, 1H), 2,76–2,57 (m, 3H), 2,57–2,47 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,34–2,17 (m, 1H).

Příklad 521



2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetoneitril



Krok A: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (720 mg, 1,03 mmol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (4,62 g, 40,5 mmol, 3 ml, 39,4 eq). Směs byla míchána při 20 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla směs zředěna DCM (10 ml) a neutralizována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Poté byla vodná fáze extrahována EtOAc (2×30 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (880 mg, surový) jako žlutá pevná látka, která byla bez dalšího čištění použita přímo v dalším kroku.

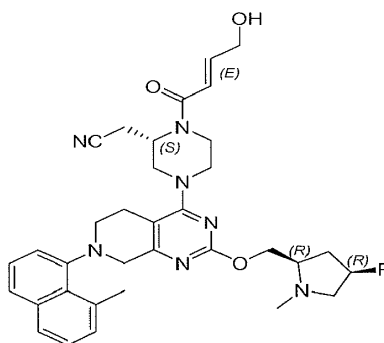
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (500 mg, surový), kyseliny 2-fluorprop-2-enové (61,1 mg, 679 umol) a TEA (294 mg, 2,91 mmol, 405 ul) v DMF (10 ml) byl při -40 °C přidán T3P (926 mg, 1,45 mmol, 865 ul, 50% čistota v EtOAc). Poté byla směs míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodiny a při 0 °C další 0,5 hodiny. Po dokončení byla

směs zředěna vodou (20 ml) a extrahována EtOAc (2×40 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly odebrány a neutralizovány nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahovány EtOAc (2×70 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 10–40 %, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluorprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 521, 52,5 mg, 79,8 umol, dvoukrokový výtěžek 15 %, čistota 96,4 %, FA) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:588.

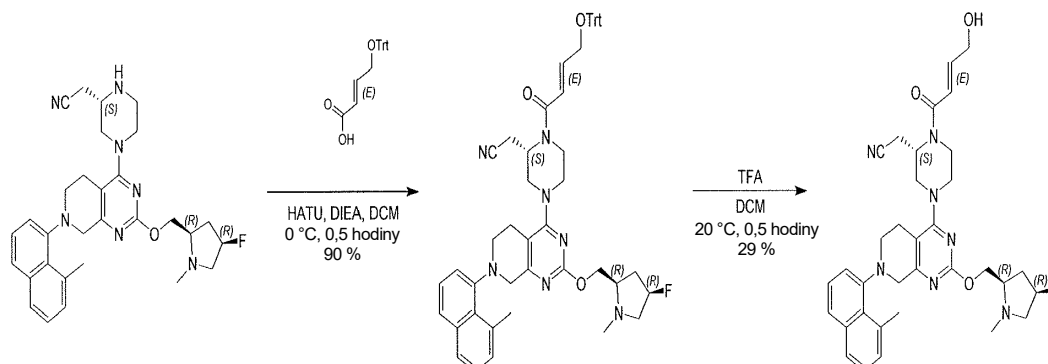
Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um, mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO₂ od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,03 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,53–5,34 (m, 1H), 5,25 (br dd, *J* = 3,2, 16,8 Hz, 1H), 5,02–4,61 (m, 3H), 4,43 (dd, *J* = 4,8, 11,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,19 (br d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,01 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,68–3,56 (m, 1H), 3,55–3,50 (m, 2H), 3,49–3,21 (m, 3H), 3,14 (br s, 1H), 2,98 (brs, 1H), 2,91–2,61 (m, 7H), 2,41 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,23 (qd, *J* = 8,4, 12,4 Hz, 1H), 2,14–1,95 (m, 3H).

Příklad 522



2-((*S*)-4-(2-(((2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methyl-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4-hydroxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



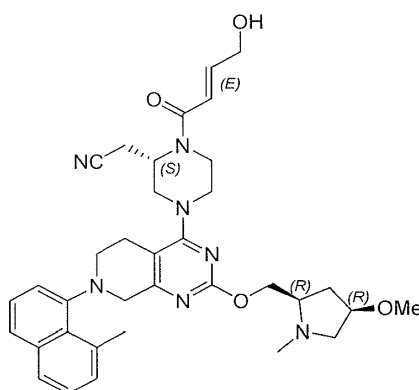
Krok A: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 378 umol, 1,0 eq), kyseliny (*E*)-4-trityloxybut-2-enové (169 mg, 491 umol, 1,3 eq) a DIEA (293 mg, 2,27 mmol, 395 ul, 6,0 eq) v DCM (3,0 ml) bylo přidáno činidlo HATU (431 mg, 1,13 mmol, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla směs doplněna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (2×10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3/1 až ethylacetát/ methanol=20 : 1). Produkt 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (290 mg, 339 umol, výtěžek 90 %) byl získán jako žlutá pevná látka.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxyl-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-hydroxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2R,4R)*-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-trityloxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (290 mg, 339 umol, 1,0 eq) v dichlormethanu (1,5 ml) byla přidána TFA (2,31 g, 20,3 mmol, 1,5 ml, 59,8 eq) a směs byla míchána při 20 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla

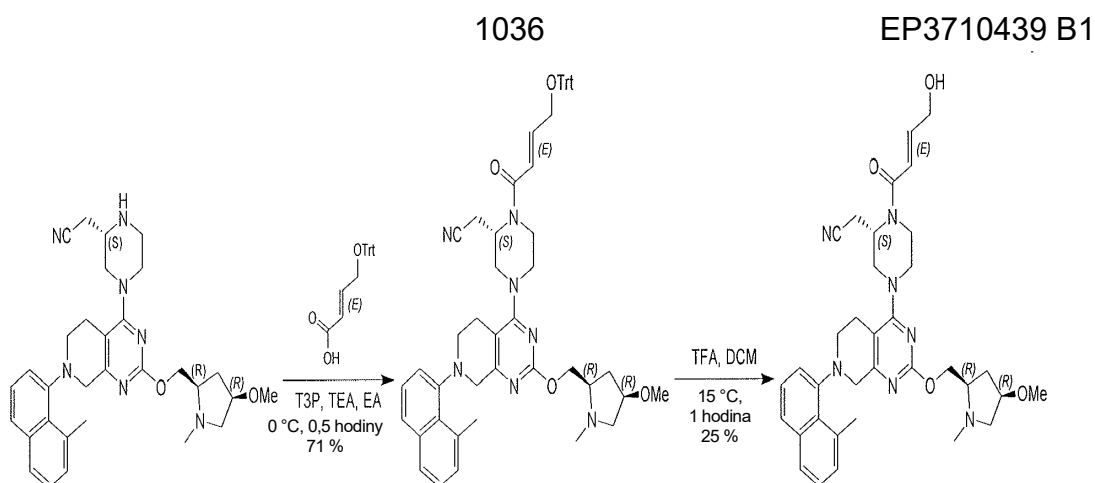
reakční směs zkoncentrována, poté byl přidán dichlormethan (10,0 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2×10,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al₂O₃, petrolether/ethylacetát=3/1 až ethylacetát/ methanol=20 : 1). Surový produkt byl poté přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN];B%: 45%–75%,12 min.), získaný produkt byl zkoncentrován a lyofilizován. Titulní sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 522, 61,3 mg, 99,9 umol, výtěžek 29 %, čistota 99 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 614.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,73–7,61 (m, 2H), 7,46–7,31 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 7,06 (br d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 6,62 (br d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,27–4,97 (m, 1H), 4,74–4,55 (m, 1H), 4,52–4,34 (m, 3H), 4,31–4,16 (m, 2H), 4,15–3,96 (m, 2H), 3,94–3,58 (m, 3H), 3,56–3,48 (m, 1H), 3,46–3,41 (m, 1H), 3,36–3,29 (m, 1H), 3,26–3,07 (m, 3H), 3,04–2,97 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,85–2,57 (m, 4H), 2,49 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,45–2,34 (m, 1H), 2,29–1,91 (m, 2H).

Příklad 523



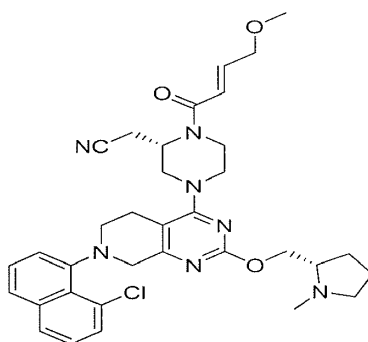
2-[(2S)-1-[(E)-4-hydroxybut-2-enoyl]-4-[2-[[[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



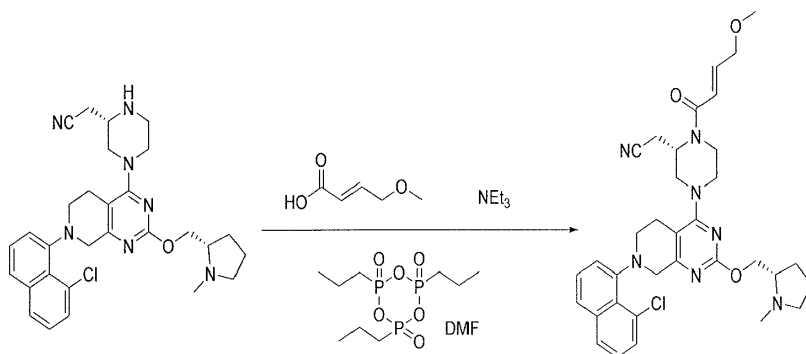
a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí flash kolony na reverzní fázi (ACN/voda (0,1 % FA) = 32 %). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 37%–67%, 12 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-hydroxybut-2-enoyl]-4-[2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 523, 41,7 mg, 66,6 umol, výtěžek 25 %, čistota 100 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 626.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,70 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 7,07 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,62 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,85–4,55 (m, 1H), 4,51–4,37 (m, 3H), 4,30–3,97 (m, 4H), 3,94–3,65 (m, 2H), 3,58–3,40 (m, 2H), 3,29 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,25–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,54 (m, 4H), 2,45 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,42–2,28 (m, 2H), 1,81 (br dd, J = 8,9, 13,6 Hz, 1H).

Příklad 524

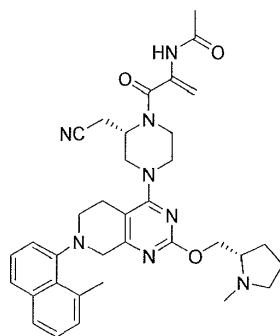


2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

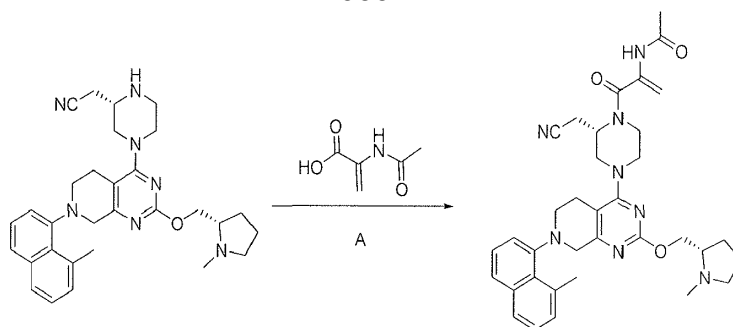


Krok A: 2-((S)-4-(7-(8-chlor-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Míchaná směs 2-((S)-4-(7-(8-chlor-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (100 mg, 0,1879 mmol), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (32,73 mg, 0,2819 mmol) a N,N-dimethylformamidu (1 ml, 12,79 mmol) byla ochlazená na 0 °C, následovalo přidání triethylaminu (0,07859 ml, 0,5638 mmol) a 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatřifosfinan 2,4,6-trioxidu, 50% v EtOAc (0,1678 ml, 0,2819 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při zahřátí na pokojovou teplotu. Směs byla rozdělena mezi 0,5M Na₂CO₃ (5 ml) a EtOAc (15 ml) a organické látky byly odděleny. Organické látky byly následně promyty vodou a solným roztokem (po 5 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a odpařeny ve vakuu. Zbytek byl následně chromatografován na silikagelu za použití 4%MeOH + 0,4% NH₄OH/DCM jako eluentu, čímž byl získán nečistý materiál, který byl dále přečištěn pomocí Gilson prep-HPLC na reverzní fázi s elucí 5 až 75% ACN+0,1% TFA/H₂O + 0,1% TFA. Frakce obsahující čistý produkt byly sloučeny a rozděleny mezi DCM a nasycený roztok Na₂CO₃ a vrstvy byly odděleny. Organické látky byly následně promyty solankou, vysušeny nad mgSO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku čisté titulní sloučeniny (PŘÍKLAD 524, 33 mg, 28 %). ESI+APCI MS m/z 630,3 [M⁺].

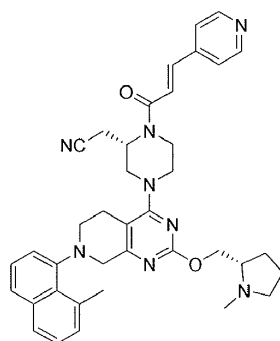
Příklad 525



N-(3-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-2-yl)acetamid

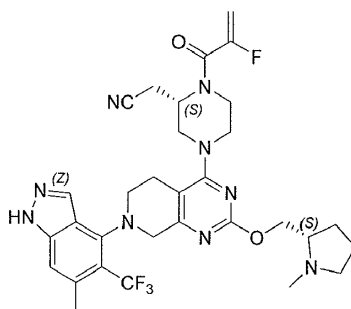


Krok A: N-(3-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-2-yl)acetamid: Do 25ml baňky s kulatým dnem obsahující dichlormethan (2932 μ l, 0,2932 mmol) ochlazeného na 0 °C byl přidán 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (150 mg, 0,2932 mmol) a Hunigova báze (307,2 μ l, 1,759 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána, přičemž byla v jedné dávce přidána kyselina 2-acetamidoakrylová (227,1 mg, 1,759 mmol). Poté byl do míchané směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (1047 μ l, 1,759 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla ošetřena zásaditou vodou a vodná vrstva byla extrahována EtOAc (3 \times). Spojené organické látky byly zkoncentrovány ve vakuu a přečištěny na přístroji Gilson (prep-HPLC) elucí 5 \rightarrow 95% ACN+0,1% TFA/voda+0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly sloučeny a bazifikovány 1M NaOH a vodná vrstva byla extrahována DCM (2 \times). Organické látky byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku titulní sloučeniny N-(3-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-3-oxoprop-1-en-2-yl)acetamidu (PŘÍKLAD 525, 124,2 mg, výtěžek 68,03 %). ESI+APCI MS m/z 623,3 [M+H]⁺.

Příklad 526

2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-4-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-3-(pyridin-4-yl)akryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 525**, přičemž v kroku A byla kyselina trans-3-(4-pyridyl)akrylová substituována za kyselinu 2-acetamidoakrylovou. ESI+APCI MS m/z 643,3 [M+H]⁺.

Příklad 527

2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

vodným roztokem NH_4Cl (10 ml) a poté extrahována ethylacetátem (3×50 ml). Spojená organická fáze byla promyta solným roztokem (10 ml), vysušena nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 200/1 až 5/1). 2-brom-6-fluor-4-methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehyd (700 mg, 2,46 mmol, výtěžek 70 %) byl získán jako žlutý olej.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 10,35 (s, 1H), 7,08 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 2,66–2,58 (m, 3H).

4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol. Roztok 2-brom-6-fluor-4-methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehydu (600 mg, 2,11 mmol, 1 eq) a monohydrátu hydrazinu (2,11 g, 42,1 mmol, 2,05 ml, 20 eq) v DMSO (8 ml) byl míchán při 60 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (50 ml) a promyta vodou (3×50 ml) a solným roztokem (1×50 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl použit k dalšímu kroku bez dalšího čištění. 4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol (550 mg, 1,97 mmol, výtěžek 94 %) byl získán jako bílá pevná látka.

4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol. K roztoku 4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazolu (500 mg, 1,79 mmol, 1 eq) v DCM (10 ml) byl přidán hydrát kyseliny 4-methylbenzensulfonové (34,1 mg, 1791 μmol , 0,1 eq) a následně roztok DHP (603 mg, 7,17 mmol, 655 μl , 4 eq) v CH_3CN (2 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a promyta vodou (2×100 ml) a solným roztokem (1×50 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 20/1 až 3/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazolu (600 mg, 1,54 mmol, výtěžek 86 %, čistota 93 %) jako světle žluté gummy. LCMS [MSI, M+1]: 363.

Krok A: terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *terc*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-

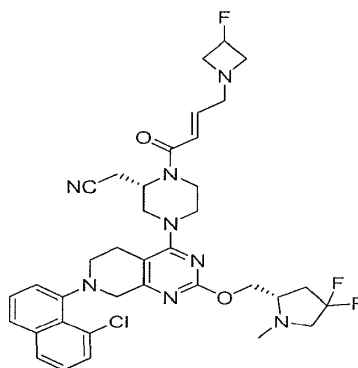
tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 848 umol, 1 eq), 4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazolu (431 mg, 1,19 mmol, 1,4 eq), Pd₂(dba)₃ (155 mg, 170 umol, 0,2 eq), RuPhos (158 mg, 339 umol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (691 mg, 2,12 mmol, 2,5 eq) v toluenu (20 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 100 °C po dobu 16 hodin v atmosféře N₂. Ke směsi byly přidány H₂O (1×20 ml) a ethylacetát (1×20 ml). Organická fáze byla oddělena, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (ethylacetát/methanol = 50/1 až 2/1). *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (500 mg, 535 umol, výtěžek 32 %, čistota 80,7 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [MSI, M+1]: 754.

Krok B: 2-[[2*S*]-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (470 mg, 503 umol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (2,29 g, 20,1 mmol, 1,49 ml, 40 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byl přidán dichlormethan (5 ml) a směs byla bazifikována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH 8~9. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 2-[[2*S*]-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (420 mg, 453 umol, výtěžek 90 %, čistoty 61,4 %) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [MSI, M+1]: 570.

Krok C: 2-(((*S*)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku 2-[[2*S*]-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (380 mg, 410 umol,

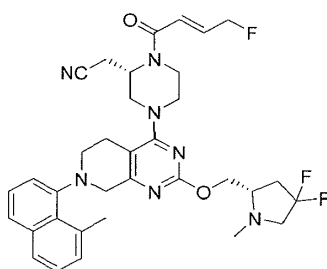
1 eq), kyseliny 2-fluorprop-2-enové (18,4 mg, 205 umol, 0,5 eq) a TEA (124 mg, 1,23 mmol, 171 ul, 3 eq) v DMF (8 ml) byl přidán T3P (391 mg, 614 umol, 365 ul, 50% čistota v DMF, 1,5 eq) při teplotě -40 °C. Poté byla směs míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodiny a při 0 °C další 0,5 hodiny. Byla přidána kyselina 2-fluorprop-2-enová (11 mg) a T3P (100 ul) a směs byla míchána při -40 °C po dobu další 0,5 hodiny. Směs byla zředěna vodou (15 ml) a extrahována EtOAc (2×40 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 22%–42%, 7,8 min.) a (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 um; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃) – ACN]; B%: 50%–68%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (PŘÍKLAD 527) jako bílé pevné látky.

Příklad 528



2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-(3-fluorazetidin-1-yl)but-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 520** modifikací meziprojektu 66 substitucí (S)-(4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methanolu za (1-methylpyrrolidin-2-yl)methanol v meziprojektu 66, krok E, přičemž modifikovaný meziprojekt 66 je deprotekován za použití podmínek v meziprojektu 71, krok A, a poté je substituován za meziprojekt 66 v **příkladu 520**, krok A.

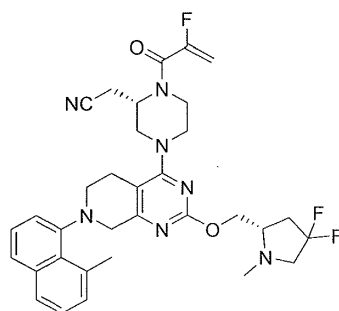
Příklad 529

2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 467** substitucí kyseliny (E)-4-fluorbut-2-enové za akryloylchlorid za podmínek v **příkladu 479**, krok C. LCMS [ESI, M+1]:634.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,70 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 7,09–6,93 (m, 1H), 6,60 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,32–4,93 (m, 3H), 4,64 (br s, 1H), 4,45 (td, J = 5,2, 11,2 Hz, 1H), 4,32–3,63 (m, 6H), 3,58–3,36 (m, 3H), 3,25–2,96 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,88–2,77 (m, 1H), 2,75–2,50 (m, 3H), 2,46 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,34–2,15 (m, 1H).

Podmínka SFC: Kolona: Chiralcel OJ-3 50×4,6mm I.D., 3 μm , mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO_2 od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm.

Příklad 530

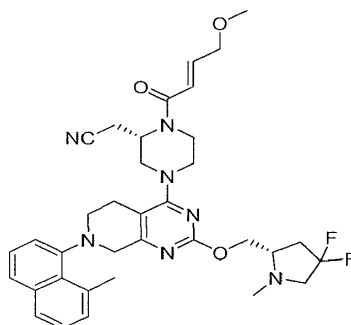
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluorakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 467** substitucí 2-fluorprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid za podmínek v **příkladu 478**, krok A. LCMS [ESI, M+1]:620.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,73–7,63 (m, 2H), 7,46–7,33 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 5,54–5,33 (d, J = 47,6 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,05–4,62 (m, 1H), 4,58–4,37 (m, 1H), 4,31–4,13 (m, 3H), 4,12–4,05 (m, 1H), 3,97–3,73 (m, 1H), 3,59–3,36 (m, 3H), 3,27–2,95 (m, 6H), 2,92 (s, 3H), 2,89–2,49 (m, 5H), 2,46 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,34–2,17 (m, 1H).

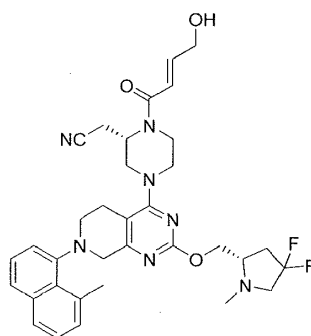
SFC: "kolona: Chiralcel OJ-3 50×4,6 mm I.D., 3 μm , mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO_2 od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

Příklad 531



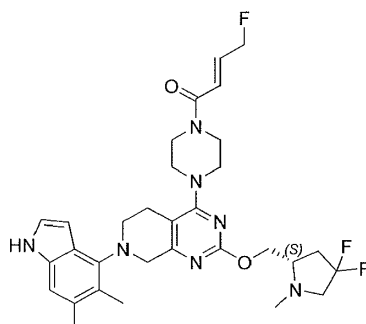
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 467** substitucí kyseliny (methoxymethyl)prop-2-enové za akryloylchlorid za podmínek v **příkladu 489**, krok A.

Příklad 532

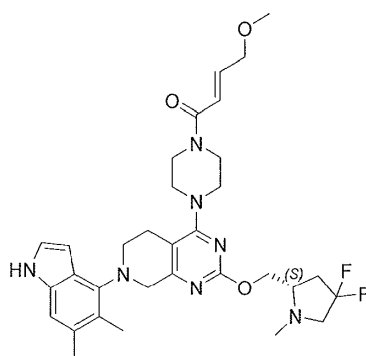
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-hydroxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 467** substitucí 4-[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové kyseliny za akryloylchlorid za podmínek v **příkladu 483**, krok A.

Příklad 533

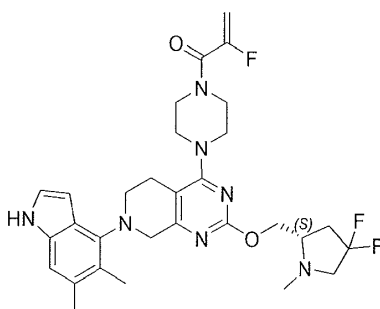
(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-fluorbut-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 469** substitucí kyseliny (E)-4-fluorbut-2-enové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 479**, krok C.

Příklad 534

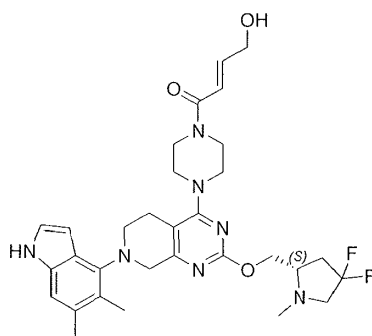
(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-methoxybut-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 469** substitucí kyseliny 2-(methoxymethyl)prop-2-enové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 489**, krok A.

Příklad 535

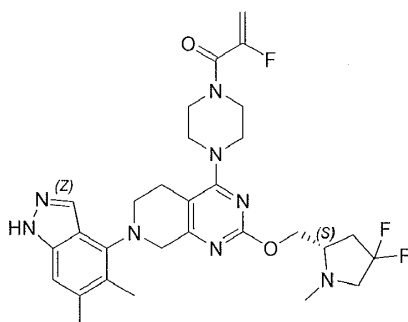
(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-fluorprop-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 469** substitucí kyseliny 2-fluorakrylové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 478**, krok A.

Příklad 536

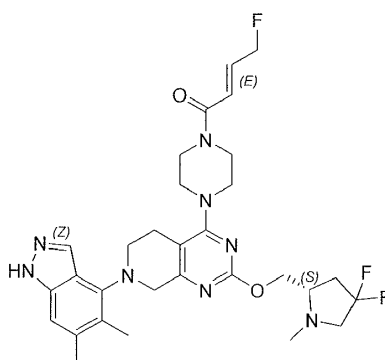
(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 469** substitucí kyseliny 4-[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové za prop-2-enoyl prop-2-enoát v **příkladu 469**, krok D, a podle postupů v **příkladu 483**, krok A.

Příklad 537

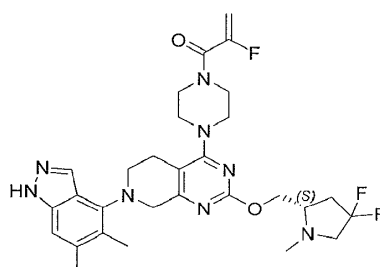
(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-fluorprop-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 470** substitucí kyseliny (E)-4-fluorbut-2-enové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 478**, krok A.

Příklad 538

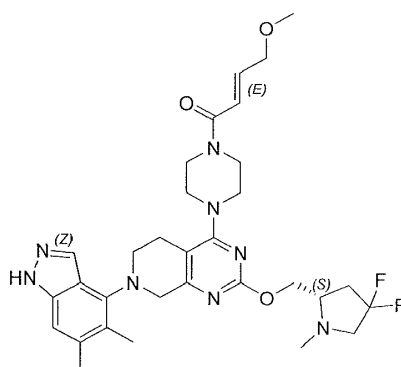
(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-fluorbut-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 470** substitucí kyseliny (E)-4-fluorbut-2-enové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 479**, krok C.

Příklad 539

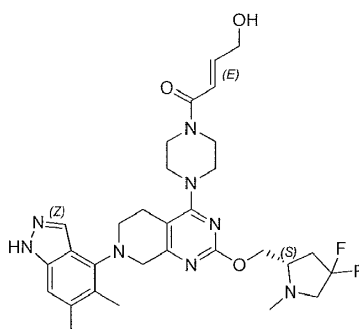
(S)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-fluorprop-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 470** substitucí kyseliny 2-fluorakrylové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 478**, krok A.

Příklad 540

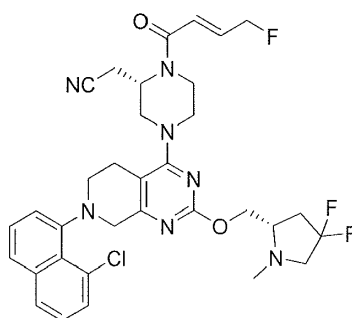
(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-methoxybut-2-en-1-on

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 470** substitucí kyseliny 2-(methoxymethyl)prop-2-enové za prop-2-enoyl prop-2-enoát v **příkladu 489**, krok A.

Příklad 541

(S,E)-1-(4-(2-((4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-hydroxybut-2-en-1-on

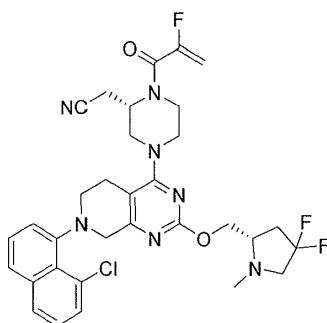
Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 470** substitucí kyseliny 4-*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové za prop-2-enoylprop-2-enoát v **příkladu 470**, krok C, a podle postupu v **příkladu 483**, krok A.

Příklad 542

2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 468** substitucí 2-fluorprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 479**, krok C. LCMS [ESI, M+1]:655.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,50–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 7,08–6,94 (m, 1H), 6,60 (br d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 5,26–5,03 (m, 2H), 4,90–4,58 (m, 1H), 4,52–4,38 (m, 2H), 4,31–4,21 (m, 1H), 4,19–3,98 (m, 2H), 3,97–3,72 (m, 2H), 3,66–7,56 (m, 1H), 3,53–3,37 (m, 2H), 3,34–3,11 (m, 3H), 3,07–2,92 (m, 2H), 2,89–2,79 (m, 1H), 2,77–2,48 (m, 4H), 2,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 3H), 2,35–2,18 (m, 1H).

Příklad 543

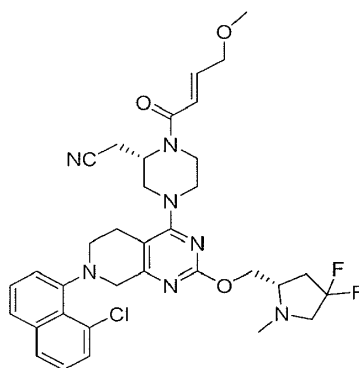
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluorakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 468** substitucí 2-fluorprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid za podmínek v **příkladu 478**, krok A. LCMS [ESI, M+1]:640.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,6, 12,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,19 (m, 1H), 5,54–5,33 (dd, J = 2,8, 47,6 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,51–4,38 (m, 2H), 4,31–3,77 (m, 4H), 3,69–3,54 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,35–2,48 (m, 11H), 2,47 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,35–2,16 (m, 1H).

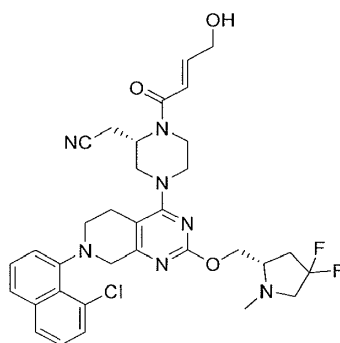
SFC: "kolona: Cellucoat 50×4,6mm I.D., 3 μm , mobilní fáze: methanol (0,05% DEA) v CO_2 od 5 % do 40 %, průtoková rychlost: 3 ml/min, vlnová délka: 220 nm".

Příklad 544



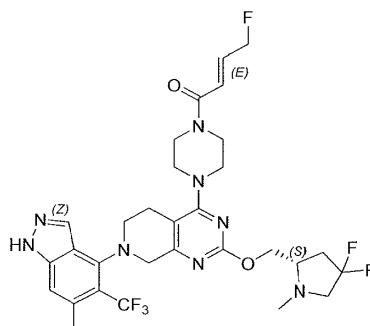
2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 468** substitucí kyseliny (methoxymethyl)prop-2-enové za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 489**, krok A.

Příklad 545

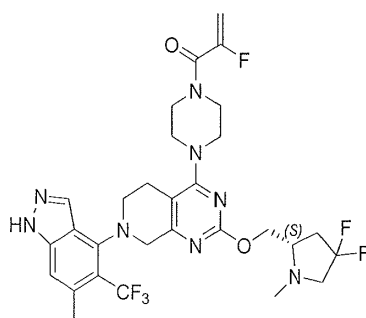
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-chlor-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-hydroxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 468** substitucí kyseliny 4-[*tert*-butyl (dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 483**, krok A.

Příklad 546

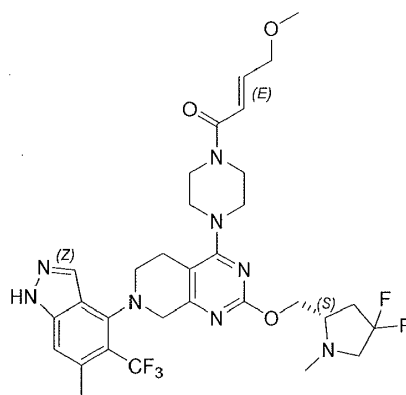
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methyl-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorbut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 527** substitucí 2-fluorprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 479**, krok C.

Příklad 547

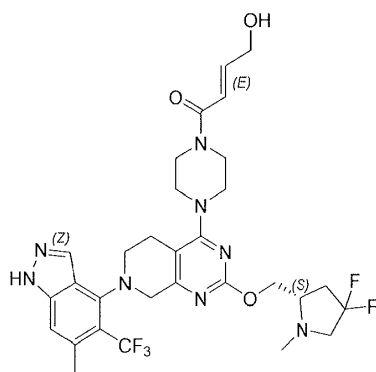
2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluorakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 527** substitucí 2-fluorprop-2-enoylchloridu za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 478**, krok A.

Příklad 548

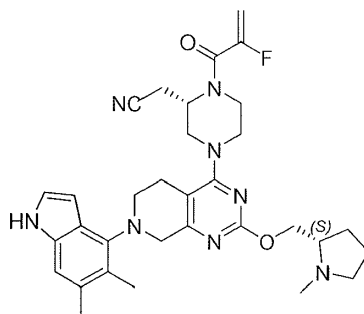
2-((S)-4-(7-(8-chlornaftalen-1-yl)-2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-&-((E)-4-methoxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 527** substitucí kyseliny (methoxymethyl)prop-2-enové za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 489**, krok A.

Příklad 549

2-((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluor-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-chlor-naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-hydroxybut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

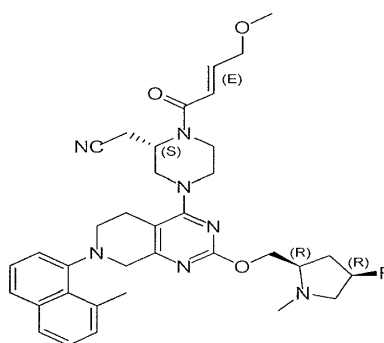
Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 527** substitucí kyseliny 4-[terc-butyl(dimethyl)silyl]oxybut-2-ynové za akryloylchlorid za podmínek uvedených v **příkladu 483**, krok A.

Příklad 550

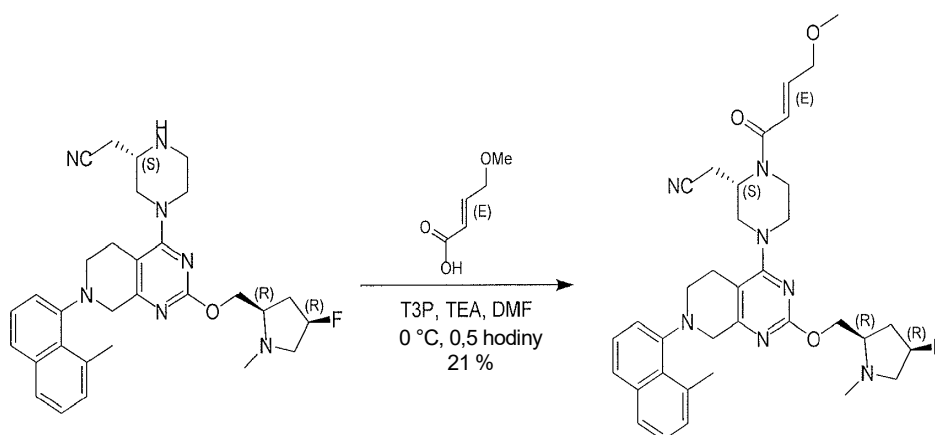
2-((S)-4-(7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluorakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-1-akryloyl-4-(7-(5,6-dimethyl-1H-indol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril. Titulní sloučenina byla připravena podle **příkladu 466** substitucí kyseliny 2-fluorakrylové za prop-2-enoylprop-2-enoát, jak je popsáno v **příkladu 478**, krok A.

Příklad 551



2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,4R)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril

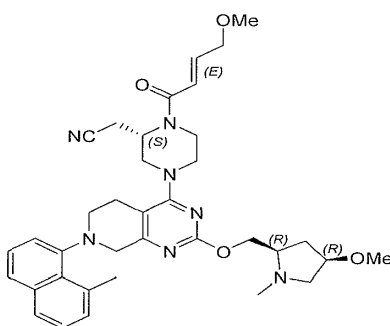


Krok A: 2-[[[(2R,4R)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[[(2R,4R)-4-fluor-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 378 μmol , 1,0 eq), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (110 mg, 944 μmol , 2,5 eq) v DMF (3,0 ml) byly přidány TEA (382 mg, 3,78 mmol, 526 μl , 10,0 eq) a T3P (721 mg, 1,13 mmol, 674 μl , čistota 50 %, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo promyto vodou (10,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3×10,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na_2SO_4 a přefiltrovány. Rozpouštědlo bylo poté odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al_2O_3 , petrolether/ ethylacetát = 10 : 1 až 1 : 1), poté byl surový produkt zkoncentrován

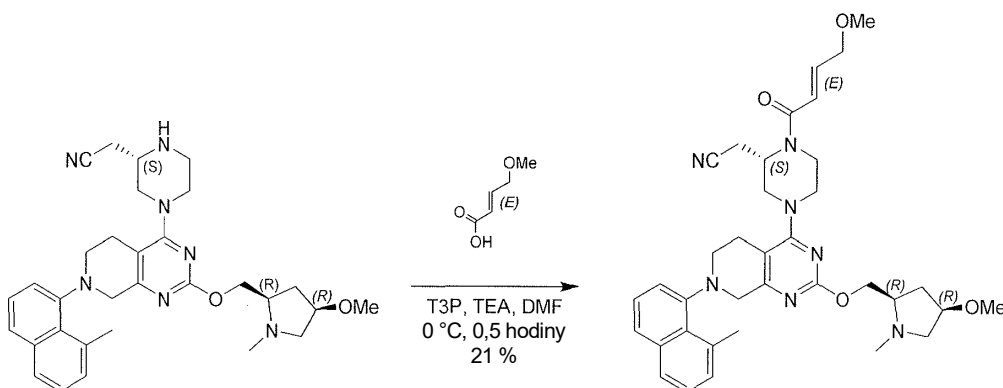
a přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150×25 mm×10 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 48%–78%, 9–10 min.) a byla provedena lyofilizace za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2*R*,4*R*)-4-fluor-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-methoxybut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 551, 50 mg, 79,6 umol, výtěžek 21 %, čistota 99,9 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 628.*

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,62 (m, 2H), 7,45–7,31 (m, 2H), 7,27–7,18 (m, 2H), 7,05–6,94 (m, 1H), 6,55 (br d, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,23–5,03 (m, 1H), 4,66 (br s, 1H), 4,52–4,42 (m, 1H), 4,30–4,18 (m, 2H), 4,18–3,94 (m, 4H), 3,93–3,84 (m, 1H), 3,83–3,65 (m, 1H), 3,54 (br d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,42–3,26 (m, 2H), 3,25–3,15 (m, 2H), 3,05 (br dd, *J* = 8,5, 16,4 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,88–2,58 (m, 4H), 2,57–2,35 (m, 5H), 2,14–1,96 (m, 1H).

Příklad 552



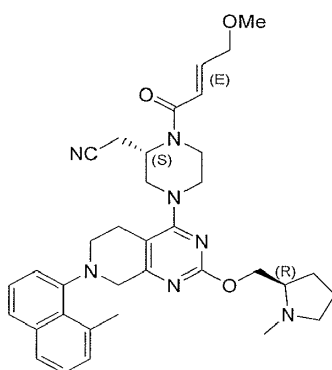
2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[2-[[*(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril*



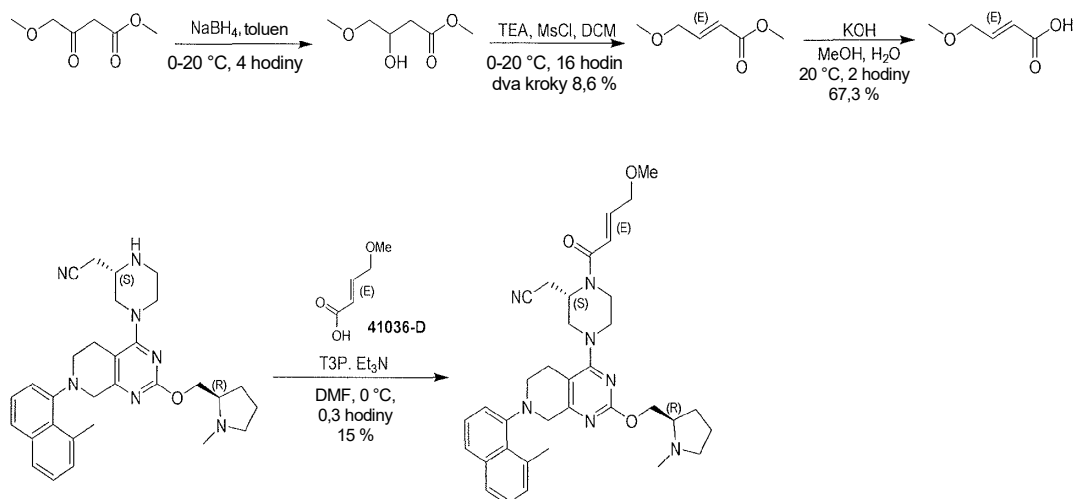
Krok A: 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl-1-4-[2-[[2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 277 umol, 1 eq), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (64,3 mg, 554 umol, 2 eq) a TEA (280 mg, 2,77 mmol, 385 ul, 10 eq) v DMF (3 ml) byl přidán T3P (529 mg, 831 umol, 494 ul, čistota 50 %, 3 eq) při 0 °C, směs byla míchána při 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (10 ml). Směs byla zředěna EtOAc (5 ml) a extrahována EtOAc (2×10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na flash koloně s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 35 %). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 50%–74%, 10 min.) za vzniku titulní sloučeniny 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[2-[[2R,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (PŘÍKLAD 552, 37,1 mg, 57,2 umol, výtěžek 21 %, čistota 98,7 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 640.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,45–7,31 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 2H), 6,99 (br d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 6,55 (br d, *J*=15,2 Hz, 1H), 5,07 (br s, 1H), 4,51–4,40 (m, 1H), 4,31–4,04 (m, 5H), 3,95–3,68 (m, 3H), 3,63–3,47 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,42–3,35 (m, 1H), 3,30 (d, *J*=1,2 Hz, 3H), 3,24–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (br dd, *J* = 8,0, 16,8 Hz, 1H), 2,72–2,52 (m, 3H), 2,45 (d, *J*=5,2 Hz, 3H), 2,41–2,27 (m, 2H), 1,81 (br dd, *J* = 7,2, 14,0 Hz, 1H).

Příklad 553



2-((*S*)-1-((*E*)-4-methoxybut-2-enoyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: methyl-3-hydroxy-4-methoxy-butanoát. K roztoku methyl 4-methoxy-3-oxo-butanoátu (20 g, 137 mmol, 1,0 eq) v toluenu (300 ml) byl při 0 °C přidán NaBH₄ (5,44 g, 144 mmol, 1,05 eq). Poté byla směs míchána při 20 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla směs zředěna vodou (100 ml) při 0 °C a extrahována ethylacetátem (3×100 ml). Extrakty byly promyty solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku methyl-3-hydroxy-4-methoxy-butanoátu (7,5 g, surový) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,23–4,15 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,44–3,38 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,04 (br s, 1H), 2,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

Krok B: methyl (*E*)-4-methoxybut-2-enoát. K roztoku methyl-3-hydroxy-4-methoxy-butanoátu (7,5 g, surový) v DCM (50,0 ml) byla přidána TEA (5,12 g, 50,6 mmol, 7,05 ml) a MsCl (8,70 g, 75,9 mmol, 5,88 ml) při 0 °C. Po 4 hodinách míchání byl ke směsi přidán TEA (10,2 g, 101 mmol, 14,1 ml) 0 °C. Směs se zahřála na 20 °C a míchala se 12 hodin. Po dokončení byla směs zředěna vodou (50,0 ml), promyta HCl (1N, 15,0 ml) a solankou (20,0 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/0 až 50 : 1) za vzniku methyl (*E*)-4-methoxybut-2-enoátu (1,7 g, 11,8 mmol, dvoukrokový výtěžek 8,6 %, čistota 90 %) jako žlutého oleje.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 6,93 (td, J = 4,3, 15,8 Hz, 1H), 6,04 (td, J = 2,0, 15,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 2,0, 4,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Krok C: kyselina (*E*)-4-methoxybut-2-enová. Směs methyl (*E*)-4-methoxybut-2-enoátu (300 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq) a KOH (517 mg, 9,22 mmol, 4,0 eq) v MeOH (2,0 ml) a H₂O (2,0 ml) byla míchána při 20 °C po dobu 2 hodin. Po dokončení byla směs okyselena HCl (2N, 5,0 ml) na pH 1–3 a extrahována ethylacetátem (2×20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku kyseliny (*E*)-4-methoxybut-2-enové (200 mg, 1,55 mmol, výtěžek 67,3 %, čistota 90 %) jako žluté pevné látky.

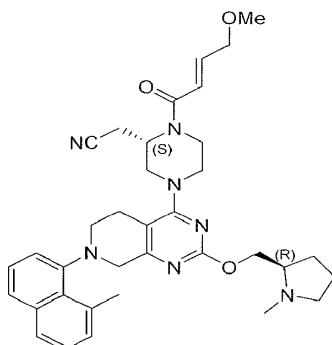
^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 11,13 (br s, 1H), 7,06 (td, J = 4,1, 15,7 Hz, 1H), 6,08 (td, J = 2,0, 15,7 Hz, 1H), 4,12 (dd, J = 2,0, 4,1 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H).

Krok D: 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 391 umol, 1 eq), kyseliny (*E*)-4-methoxybut-2-enové (113 mg, 977 umol, 2,5 eq), TEA (395 mg, 3,91 mmol, 544 ul, 10 eq) v DMF (4 ml) byl při 0 °C přidán T3P (746 mg, 1,17 mmol, 697 ul, čistota 50 %, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,3 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta vodou (3×10 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 100/1 až 10 : 1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Boston pH–lex 150*25 10 um; mobilní fáze: [voda (0,1%TFA) – ACN]; B%: 35%–59%, 8 min.). Směs byla odebrána a lyofilizována. Titulní sloučenina 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (PŘÍKLAD 553, 37,5 mg, 60,4 umol, výtěžek 15 %, čistota 98,2 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 610.

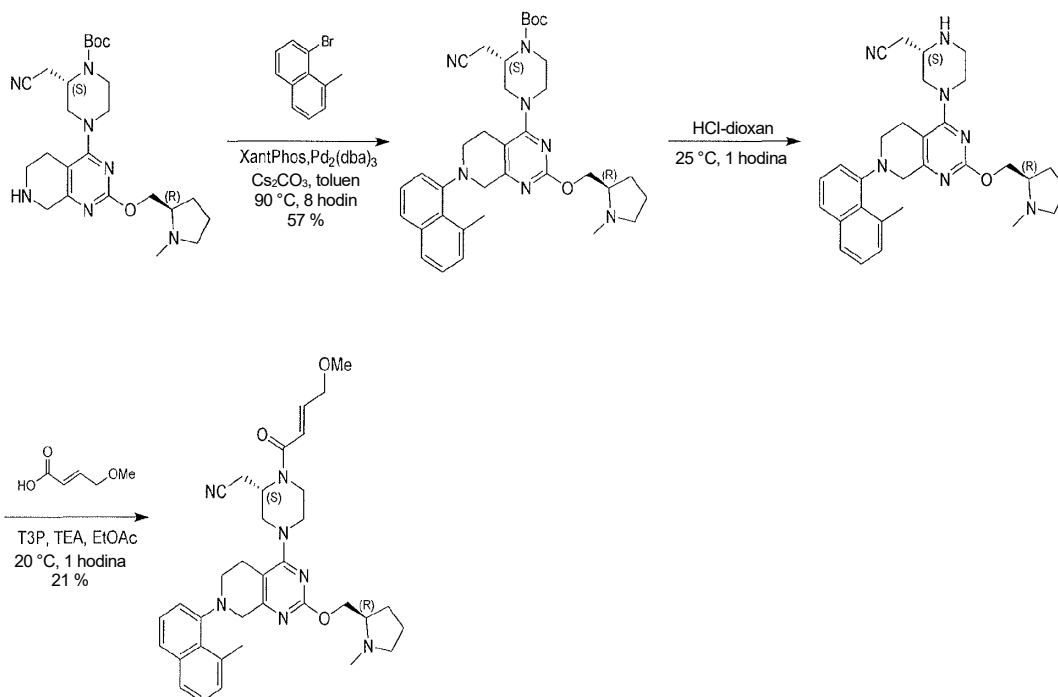
^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,77–7,57 (m, 2H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 6,99 (br d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,55 (br d, J =

14,8 Hz, 1H), 5,24–4,49 (m, 1H), 4,46–4,32 (m, 1H), 4,32–3,74 (m, 7H), 3,73–3,25 (m, 6H), 3,25–2,94 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,86–2,54 (m, 4H), 2,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 2,38–2,23 (m, 1H), 2,11–2,00 (m, 1H), 1,93–1,65 (m, 3H).

Příklad 554



2-[(2S)-1-[(E)-4-Methoxybut-2-enyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs tert-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu

(850 mg, 1,80 mmol, 1,0 eq), 1-brom-8-methyl-naftalenu (1,20 g, 5,41 mmol, 3,0 eq), Pd₂(dba)₃ (330 mg, 360 μmol, 0,20 eq), Xantphosu (417 mg, 721 μmol, 0,40 eq) a Cs₂CO₃ (1,76 g, 5,41 mmol, 3,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Po dokončení byla reakce promyta 2N HCl (2×15,0 ml). Vodná fáze byla bazifikována pevným NaHCO₃ na pH ~7 a extrahována ethylacetátem (2×50,0 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí flash HPLC s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–65% MeCN] a byl upraven pevným NaHCO₃ na pH ~7 a extrahován ethylacetátem (2×150 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Sloučenina *terc*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (650 mg, 1,03 mmol, výtěžek 57 %, čistota 97 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 612.

¹H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,72–7,61 (m, 2H), 7,44–7,37 (m, 1H), 7,36–7,30 (m, 1H), 7,27–7,16 (m, 2H), 4,63–4,52 (m, 1H), 4,46–4,36 (m, 1H), 4,30–4,15 (m, 2H), 4,09–3,95 (m, 2H), 3,93–3,73 (m, 2H), 3,57–3,47 (m, 1H), 3,42–3,27 (m, 1H), 3,22–3,04 (m, 4H), 3,02–2,94 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,81–2,54 (m, 4H), 2,53–2,47 (m, 3H), 2,40–2,26 (m, 1H), 2,12–2,05 (m, 1H), 1,92–1,71 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *terc*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (600 mg, 981 μmol, 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byla přidána HCl/dioxan (4M, 3,0 ml, 12,2 eq) při 25 °C a směs byla míchána při 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (8,0 ml) při teplotě 0 °C a poté zředěna H₂O (5,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3×15,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (410 mg, surový) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění.

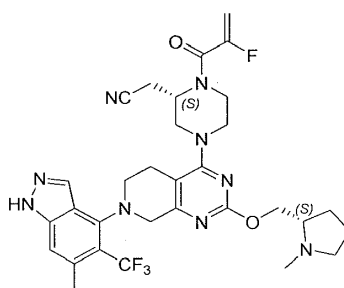
Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 293 μmol , 1,0 eq), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (102 mg, 880 μmol , 3,0 eq) v ethylacetátu (3,0 ml) byly přidány TEA (237 mg, 2,35 mmol, 326 μl , 8,0 eq) a T3P (560 mg, 880 μmol , 523 μl , čistota 50 %, 3,0 eq) při 0 °C. Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (5,0 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3×10 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al_2O_3 , petrolether : ethylacetát = 3: 1 až ethylacetát : methanol = 50: 1), poté je surový produkt přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 50%–77%, 10 min.) a lyofilizace. Sloučenina 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril (38,6 mg, 62,4 μmol , výtěžek 21 %, čistota 98 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 512.

Krok D: 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2- [[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 293 μmol , 1,0 eq), kyseliny (E)-4-methoxybut-2-enové (102 mg, 880 μmol , 3,0 eq) v ethylacetátu (3,0 ml) byly přidány TEA (237 mg, 2,35 mmol, 326 μl , 8,0 eq) a T3P (560 mg, 880 μmol , 523 μl , čistota 50 %, 3,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (5,0 ml). Organická vrstva byla oddělena a vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3×10 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al_2O_3 , petrolether : ethylacetát = 3: 1 až ethylacetát : methanol = 50: 1), poté je surový produkt přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 50%–77%, 10 min.) a lyofilizace. Sloučenina 2-[(2S)-1-[(E)-4-methoxybut-

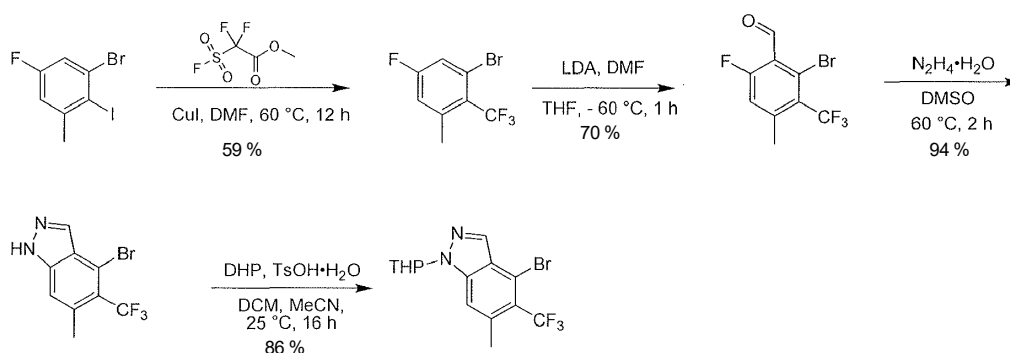
2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-
 [[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-
 dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl] acetonitril (38,6 mg, 62,4 μ mol,
 výtěžek 21 %, čistota 98 %) byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 610.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,73–7,62 (m, 2H), 7,45–7,31 (m, 2H),
 7,26–7,17 (m, 2H), 6,99 (br d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,55 (br d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,20–4,50
 (m, 1H) 4,43–4,33 (m, 1H), 4,29–3,96 (m, 6H), 3,94–3,83 (m, 1H), 3,81–3,63 (m, 1H),
 3,58–3,37 (m, 5H), 3,23–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,87–2,54 (m, 4H), 2,52–2,43 (m,
 3H), 2,33–2,24 (m, 1H), 2,13–2,01 (m, 1H), 1,87–1,72 (m, 3H).

Příklad 555



2-((*S*)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-
 2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-
 yl)piperazin-2-yl)acetonitril



fluor-4-methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehyd (700 mg, 2,46 mmol, výtěžek 70 %) byl získán jako žlutý olej.

^1H nmR (400 MHz, chloroform-d) δ = 10,35 (s, 1H), 7,08 (d, $J=10,4$ Hz, 1H), 2,66–2,58 (m, 3H).

4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol. Roztok 2-brom-6-fluor-4-methyl-3-(trifluormethyl)benzaldehydu (600 mg, 2,11 mmol, 1 eq) a monohydrátu hydrazinu (2,11 g, 42,1 mmol, 2,05 ml, 20 eq) v DMSO (8 ml) byl míchán při 60 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (50 ml) a promyta vodou (3×50 ml) a solným roztokem (1×50 ml). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. 4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol (550 mg, 1,97 mmol, výtěžek 94 %) byl získán jako bílá pevná látka.

4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol. K roztoku 4-brom-6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazolu (500 mg, 1,79 mmol, 1 eq) v DCM (10 ml) byl přidán hydrát kyseliny 4-methylbenzensulfonové (34,1 mg, 1791 μmol , 0,1 eq) a následně roztok DHP (603 mg, 7,17 mmol, 655 μl , 4 eq) v CH_3CN (2 ml). Směs byla míchána při 25 °C po dobu 16 hodin. Směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml) a promyta vodou (2×100 ml) a solným roztokem (1×50 ml). Organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií na silikagelu (petrolether/ethylacetát 20/1 až 3/1). Požadované frakce byly odebrány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazolu (600 mg, 1,54 mmol, výtěžek 86 %, čistota 93 %) jako světle žluté gumy. LCMS [MSI, M+1]: 363.

Krok A: terc-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *terc*-butyl (2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 848 μmol , 1 eq), 4-brom-6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazolu (431 mg, 1,19 mmol, 1,4 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (155 mg, 170 μmol , 0,2 eq), RuPhos (158 mg, 339 μmol , 0,4 eq) a Cs_2CO_3 (691 mg, 2,12 mmol, 2,5 eq) v toluenu (20 ml) byla 3krát

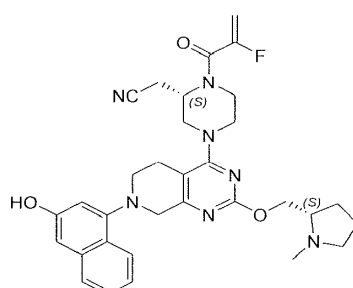
odplyněna a probublána N₂ a míchána při 100 °C po dobu 16 hodin v atmosféře N₂. Ke směsi byly přidány H₂O (1×20 ml) a ethylacetát (1×20 ml). Organická fáze byla oddělena, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (ethylacetát/methanol = 50/1 až 2/1). *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (500 mg, 535 μmol, výtěžek 32 %, čistota 80,7 %) byl získán jako žlutá pevná látka. LCMS [MSI, M+1]: 754.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl (2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-1-tetrahydropyran-2-yl-5-(trifluormethyl)indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (470 mg, 503 μmol, 1 eq) v DCM (1 ml) byla přidána TFA (2,29 g, 20,1 mmol, 1,49 ml, 40 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Ke směsi byl přidán dichlormethan (5 ml) a směs byla bazifikována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH 8~9. Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (420 mg, 453 μmol, výtěžek 90 %, čistoty 61,4 %) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [MSI, M+1]: 570.

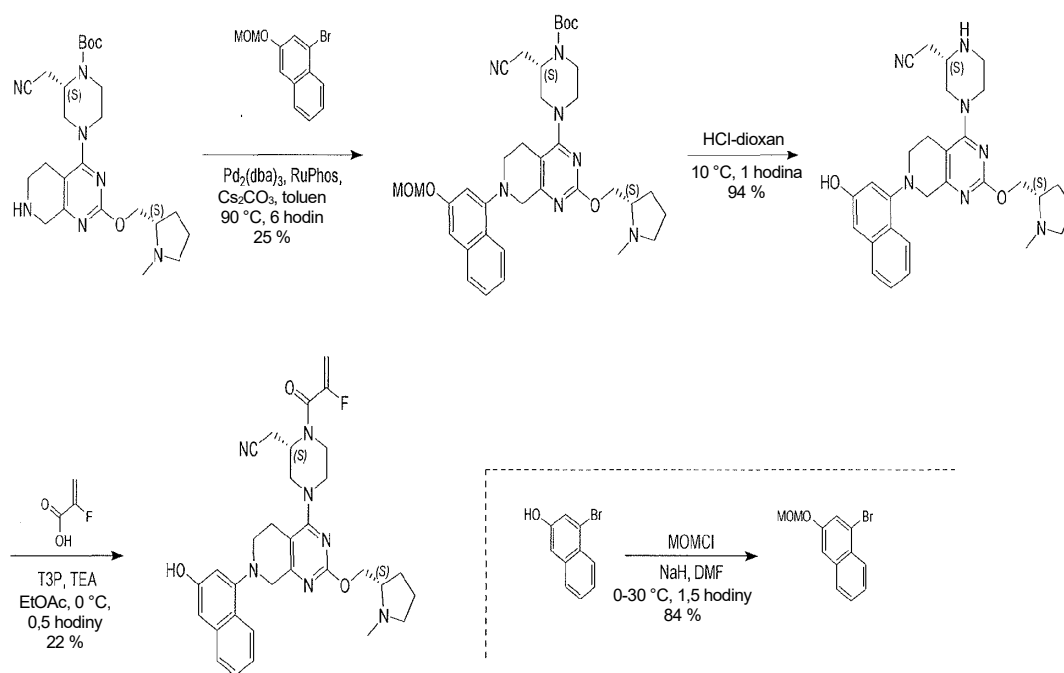
Krok C: 2-[(*S*)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[6-methyl-5-(trifluormethyl)-1*H*-indazol-4-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (380 mg, 410 μmol, 1 eq), kyseliny 2-fluorprop-2-enové (18,4 mg, 205 μmol, 0,5 eq) a TEA (124 mg, 1,23 mmol, 171 μl, 3 eq) v DMF (8 ml) byl přidán T3P (391 mg, 614 μmol, 365 μl, čistota 50 % v DMF, 1,5 eq) při -40 °C. Poté byla směs míchána při -40 °C po dobu 0,5 hodiny a při 0 °C další 0,5 hodiny. Byly přidány kyselina 2-fluorprop-2-enová (11 mg) a T3P (100 μl) a směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu další 0,5 hodiny. Směs byla

zředěna vodou (15 ml) a extrahována EtOAc (2×40 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – MeCN]; B%: 22%–42%, 7,8 min.) a (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O + 10 mM NH₄HCO₃) – MeCN]; B%: 50%–68%, 12 min.). Požadované frakce byly odebrány a lyofilizovány za vzniku titulní sloučeniny 2-((S)-1-(2-fluorakryloyl)-4-(7-(6-methyl-5-(trifluormethyl)-1H-indazol-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 642.

Příklad 566



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



3-bromo-1-(methoxymethoxy)naftalen. K roztoku 4-bromonaftalen-2-olu (3,50 g, 15,7 mmol, 1,0 eq) v DMF (35,0 ml) byl přidán NaH (941 mg, 23,5 mmol, čistota 60 %, 1,50 eq). Po přidání byla směs míchána při této teplotě po dobu 0,5 hodiny a poté byl po kapkách přidán chloro(methoxy)metan (5,90 g, 73,3 mmol, 5,57 ml, 4,67 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla zahřáta na teplotu 30 °C a míchána další 1 hodinu. Po dokončení byla spojená reakční směs zředěna vodou (100 ml) a extrahována EtOAc (3 × 50,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (200 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/0 až 100/1). Sloučenina 3-bromo-1-(methoxymethoxy)naftalen (3,50 g, 13,1 mmol, výtěžek 84 %) byla získána jako červený olej.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,19–8,12 (m, 1H), 7,78–7,71 (m, 1H), 7,61–7,57 (m, 1H), 7,52–7,44 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,53 (s, 3H).

Krok A: terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(methoxymethoxy)-1-naftyl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (800 mg, 1,70 mmol, 1,0 eq) a 1-bromo-3-(methoxymethoxy)naftalen (680 mg, 2,54 mmol, 1,50 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán Cs₂CO₃ (2,21 g, 6,79 mmol, 4,00 eq), RuPhos (158 mg, 339 μmol, 0,20 eq) a Pd₂(dba)₃ (233 mg, 254 μmol, 0,15 eq). Směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zředěna H₂O 100 ml a extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 50,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byla získána sloučenina *terc*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(methoxymethoxy)-1-naftyl]-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylát (280 mg, 426 μmol , 25% výtěžek) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 658.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8,09 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,40–7,34 (m, 1H), 7,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,63 (br s, 1H), 4,40 (dd, J = 4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,33–4,22 (m, 2H), 4,21–4,16 (m, 1H), 4,09–3,86 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,51–3,40 (m, 1H), 3,37–3,17 (m, 3H), 3,15–2,96 (m, 3H), 2,89–2,73 (m, 3H), 2,72–2,64 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,33–2,25 (m, 1H), 2,13–2,05 (m, 1H), 1,91–1,78 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

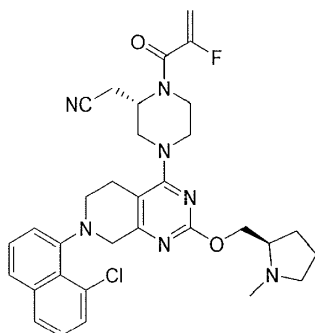
K roztoku terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-[3-(methoxymethoxy)-1-naftyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (260 mg, 395 μmol , 1,0 eq) v dioxanu (2,0 ml) byla přidána HCl•dioxan (4 M, 98,8 μl , 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl upraven na pH = 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahován ethylacetátem (3 × 20,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (200 mg, 373 μmol , výtěžek 94 %, 96% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 514.

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 389 μmol , 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (105 mg, 1,17 mmol, 3,0 eq) v DMF (4,00 ml) byl přidán TEA (158 mg, 1,56 mmol, 217 μl , 4,0 eq) a T3P (743 mg, 1,17 mmol, 695 μl , 50% čistota, 3,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zředěna H₂O (10,0 ml) a extrahována DCM (3 × 10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (20,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány

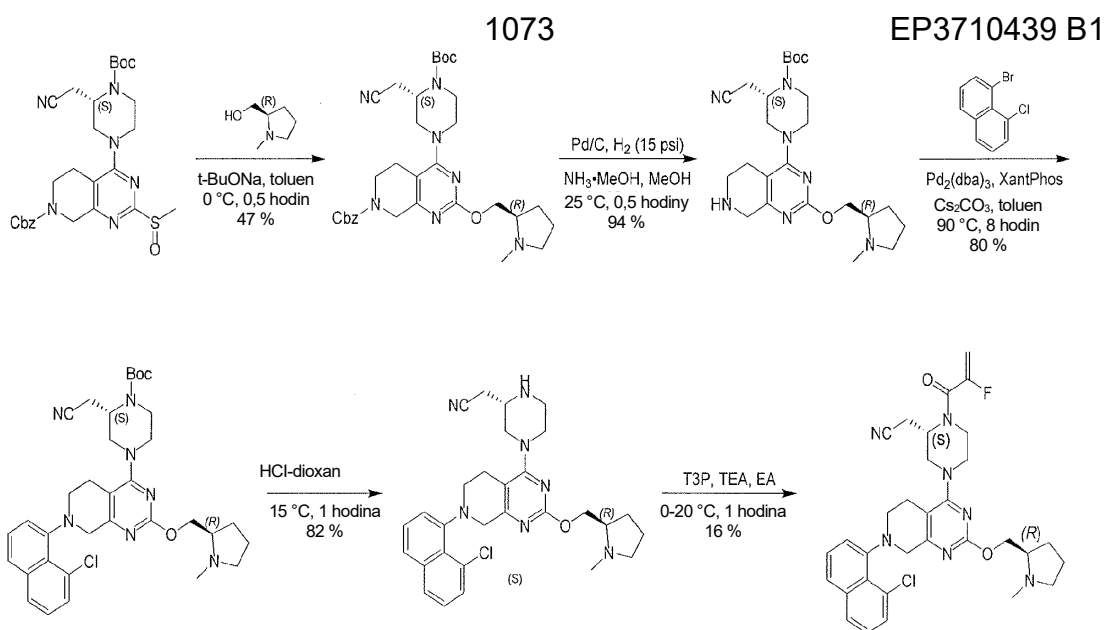
a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 10/1 až DCM/ MeOH = 5/1) a zbytek byl přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm* 10 pm; mobilní fáze: [voda(0,04% NH₃ H₂O+10mM NH₄HCO₃)–MeCN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(3-hydroxy-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetoneitril (50,0 mg, 85,0 μmol, výtěžek 22 %, 99,6% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 586.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,94 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31–7,26 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,52 (br s, 1H), 5,51–5,29 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,95–4,35 (m, 2H), 4,24 (dd, *J* = 4,4, 11,2 Hz, 1H), 4,15–3,93 (m, 3H), 3,85–3,69 (m, 1H), 3,45–3,26 (m, 1H), 3,25–3,18 (m, 2H), 3,17–2,95 (m, 2H), 2,94–2,73 (m, 3H), 2,72–2,62 (m, 5H), 2,60–2,50 (m, 1H), 2,45–2,35 (m, 1H), 2,15–2,06 (m, 1H), 2,01–1,93 (m, 1H), 1,88–1,74 (m, 3H).

Příklad 557



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetoneitril



Krok A: benzyl-4-[(3S)-4-terc-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2-(R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku [(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanolu (934 mg, 8,11 mmol, 3,0 eq) a t-BuONa (780 mg, 8,11 mmol, 3,0 eq) v toluenu (15,0 ml) byl přidán roztok benzyl-4-[(3S)-4-terc-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (1,5 g, 2,70 mmol, 1,0 eq) v toluenu (10,0 ml) po kapkách při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakce zklidněna vodou (30,0 ml). Surová směs byla extrahována ethylacetátem (2×50,0 ml). Spojené extrakty byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄, rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–65% MeCN]. a byl okyselen NaHCO₃ na hodnotu pH = 8 a extrahován ethylacetátem (2 × 150 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl-4-[(3S)-4-terc-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2-(R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát (820 mg, 1,26 mmol, výtěžek 47 %, 93% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 606.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,42–7,29 (m, 5H), 5,18 (s, 2H), 4,69 (br d, *J* = 18,6 Hz, 1H), 4,59 (br s, 1H), 4,44 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,34 (br s, 1H), 4,05–3,69 (m, 4H), 3,42 (br s, 1H), 3,24 (br d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 3,09 (br t, *J* = 7,6 Hz, 1H),

3,02–2,90 (m, 1H), 2,81–2,56 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,28 (dt, $J = 7,2, 9,4$ Hz, 1H), 2,05–1,99 (m, 1H), 1,89–1,67 (m, 4H), 1,51 (s, 9H).

Krok B: terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. NH_3 byl probubláván do MeOH (10,0 ml) při teplotě -70 °C po dobu 0,5 hodiny. Benzyl-4-[(3S)-4-terc-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát (820 mg, 1,35 mmol, 1,0 eq) a Pd/C (250 mg, čistota 10 %) byl přidán k výše uvedené směsi a MeOH (10,0 ml), poté byla směs třikrát odplyněna a pročištěna H_2 a následně byla směs míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 h pod H_2 (15 psi). Po dokončení byla surová směs přefiltrována přes celitovou podložku. Koláč byl promyt MeOH (50,0 ml) a filtrát vysušen ve vysokém vakuu. Sloučenina terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (600 mg, 1,27 mmol, výtěžek 94 %, 100% čistota) byla získána jako bílá pevná látka a použita v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 472.

Krok C: terc-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (550 mg, 1,17 mmol, 1,0 eq), 1-bromo-8-chloro-naftalenu (845 mg, 3,50 mmol, 3,0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (160 mg, 175 μmol , 0,15 eq), XantPhos (135 mg, 233 μmol , 0,20 eq) a Cs_2CO_3 (1,14 g, 3,50 mmol, 3,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 8 hodin v N_2 . Po dokončení byla reakce promyta vodným roztokem HCl (2N, 2×15 ml). Vodná fáze byla alkalizována NaHCO_3 na hodnotu pH 8 a extrahována ethylacetátem (2×50 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází [C18, 0,1% FA ve vodě, 0–65% MeCN], a byl okyselen NaHCO_3 na hodnotu pH = 8 a extrahován ethylacetátem (2×150 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Byla získána sloučenina terc-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (600 mg, 930 μ mol, výtěžek 80 %, 98% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,75 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (td, J = 7,8, 15,2 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,48–4,34 (m, 2H), 4,10–3,91 (m, 3H), 3,90–3,78 (m, 1H), 3,63–3,53 (m, 1H), 3,34 (br dd, J = 3,6, 13,8 Hz, 1H), 3,30–3,01 (m, 5H), 2,95 (dt, J = 3,5, 12,3 Hz, 1H), 2,89–2,75 (m, 1H), 2,70 (br s, 2H), 2,57 (br d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,53–2,46 (m, 3H), 2,35–2,25 (m, 1H), 2,13–2,06 (m, 1H), 1,93–1,66 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok D: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 316 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (2,0 ml) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 2,0 ml, 25,3 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 0,5 hodiny v N_2 . Po dokončení bylo organické rozpouštědlo odstraněno ve vakuu. Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 na hodnotu pH = 8 a poté zkoncentrován. Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (3 \times 10,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán surový produkt 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (145 mg, 259 μ mol, výtěžek 82 %, 95% čistota) ve formě žluté pevné látky a použit v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 532

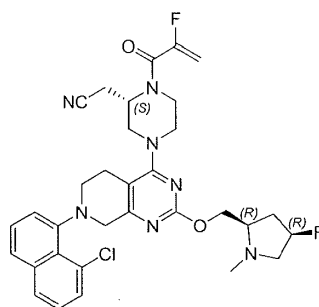
Krok E: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-

enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (125 mg, 235 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (42,3 mg, 470 μ mol, 2,0 eq) v ethylacetátu (2,0 ml) byl přidán TEA (190 mg, 1,88 mmol, 262 μ l, 8,0 eq) a T3P (449 mg, 705 μ mol, 419 μ l, 50% čistota, 3,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení bylo organické rozpouštědlo promyto vodou (5,0 ml). Vodná fáze byla extrahována ethylacetátem

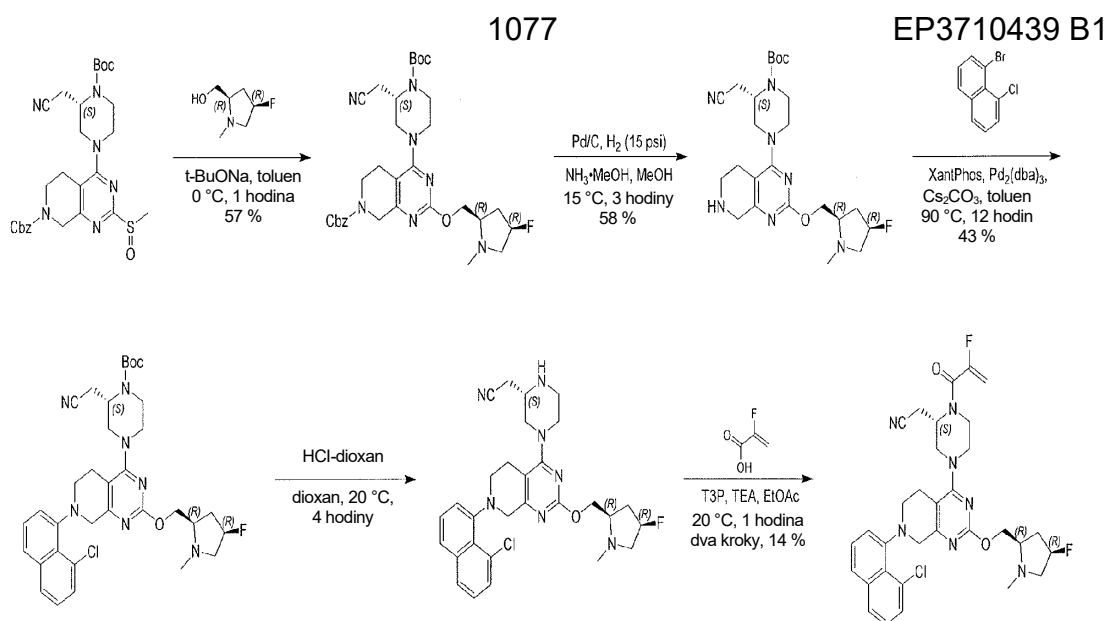
(3 × 10 ml). Spojené organické extrakty byly promyty solným roztokem (20,0 ml), vysušeny pomocí Na₂SO₄, rozpouštědlo bylo následně odstraněno ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (bazický Al₂O₃, petrolether : ethylacetát = 3 : 1 až ethylacetát : methanol = 50 : 1), poté byl surový produkt zkoncentrován a přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150 × 25 mm × 10 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 55 % – 85 %, 11,5 min) a lyofilizace. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (22,5 mg, 37,1 μmol, výtěžek 16 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 605.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 5,51–5,32 (m, 1H), 5,26 (br dd, *J* = 3,2, 16,8 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,49–4,34 (m, 2H), 4,24–4,01 (m, 3H), 3,97–3,78 (m, 2H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,32–2,95 (m, 5H), 2,94–2,43 (m, 7H), 2,38–2,20 (m, 1H), 2,14–1,99 (m, 1H), 1,91–1,71 (m, 3H).

Příklad 558



2-((S)-4-(7-(8-chloronaphthalen-1-yl)-2-(((2R,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: Benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku [(*2R,4R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanolu (169 mg, 1,27 mmol, 1,5 eq) v toluenu (4,0 ml) byl přidán t-BuONa (163 mg, 1,69 mmol, 2,0 eq) při teplotě 0 °C, poté co byla reakční směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny, byl do směsi přidán benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (470 mg, 847 μmol, 1,0 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (10 ml), poté extrahována ethylacetátem (2 × 10,0 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3/1 až ethylacetát/metanol=20/1) za vzniku benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (330 mg, 484 μmol, výtěžek 57 %, čistota 92 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 624.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,40–7,30 (m, 5H), 5,24–5,03 (m, 3H), 4,69 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 4,61–4,53 (m, 1H), 4,51–4,38 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 7,6, 10,4 Hz, 1H), 4,08–3,73 (m, 4H), 3,52–3,11 (m, 4H), 3,04–2,91 (m, 1H), 2,81–2,57 (m, 5H), 2,55–2,36 (m, 5H), 2,11–1,99 (m, 1H), 1,51 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2R,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (330 mg, 529 μ mol, 1,0 eq) v metanolu (3,0 ml) a NH₃.MeOH (529 pmol, 3 ml, 20% čistota, 1,0 eq) byl přidán Pd/C (50 mg, 529 μ mol, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 3 hodin. Po dokončení byla směs přefiltrována a filtrační koláč byl promyt THF (2 × 3,0 ml), filtrát byl zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (0,1% FA v MeCN). Směs byla upravena pevným NaHCO₃ na pH 8 a poté zkoncentrována. Vodná vrstva (20,0 ml) byla extrahována ethylacetátem (2 × 15,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a koncentrována za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 299 μ mol, 58% výtěžek, 98% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 490.

Krok C: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2R,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 306 μ mol, 1,0 eq) a 1-bromo-8-chloronaftalenu (148 mg, 618 μ mol, 2,0 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán XantPhos (35,5 mg, 61,3 μ mol, 0,2 eq), Pd₂(dba)₃ (42,1 mg, 45,9 μ mol, 0,15 eq) a Cs₂CO₃ (399 mg, 1,23 mmol, 4,0 eq), reakční směs byla míchána při 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celit a filtrát byl promyt 1N vodným roztokem HCl (2 × 10,0 ml), vodná vrstva byla upravena na pH~8 pevným Na₂CO₃, poté extrahována ethylacetátem (2 × 15,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂CO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (0,1% FA v MeCN). Získaný produkt byl upraven pevným NaHCO₃ na hodnotu pH~8 a poté zkoncentrován. Vodná vrstva (20 ml) byla extrahována ethylacetátem (2 × 15,0 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-

naftyl)-2-[[*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (85 mg, 129 μ mol, výtěžek 43 %, 98% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1, M+23]: 650, 672.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 5,24–5,03 (m, 1H), 4,67–4,55 (m, 1H), 4,52–4,36 (m, 2H), 4,23 (dd, $J = 7,6, 10,4$ Hz, 1H), 4,13–3,77 (m, 4H), 3,65–3,52 (m, 1H), 3,43–2,86 (m, 7H), 2,84–2,64 (m, 3H), 2,62–2,38 (m, 5H), 2,16–1,98 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

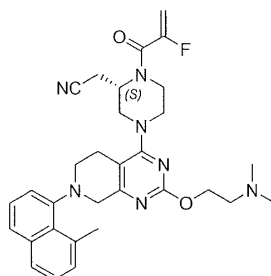
Krok D: 2-[(*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy)]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy)]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (85,0 mg, 131 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (1,0 ml) byl přidán 4M HCl/dioxan (1,0 ml), reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 4 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována, směs byla doplněna dichlormetanem (10 ml), poté upravena nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ na pH 8, organická vrstva byla oddělena, poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt 2-[(*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy)]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (90 mg, surový) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 550.

Krok E: 2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku 2-[(*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(*(2R,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy)]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (90,0 mg, 120 μ mol, 73% čistota, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (21,7 mg, 241 μ mol, 2,0 eq) v ethylacetátu (2,0 ml) byl přidán T3P (230 mg, 361 μ mol, 215 μ l, 50% čistota, 3,0 eq) a TEA (97,6 mg, 962 μ mol, 134 μ l, 8,0 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (10,0 ml), poté byla organická vrstva oddělena, vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 \times 10,0 ml). Spojená organická vrstva byla

vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : metanol = 10 : 1). Surový produkt byl znovu přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,04% NH₃H₂O + 10mM NH₄HCO₃)–MeCN]; B%: 48 % – 78 %, 12 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Získaným produktem byla sloučenina z názvu 2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((2R,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (10,9 mg, 17,3 μmol, výtěžek 14 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 622.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,41 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 5,50–5,34 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,22–5,04 (m, 1H), 4,98–4,72 (m, 1H), 4,54–4,37 (m, 2H), 4,30–4,02 (m, 3H), 3,96–3,75 (m, 2H), 3,66–3,54 (m, 1H), 3,51–2,99 (m, 6H), 2,98–2,67 (m, 3H), 2,64–2,36 (m, 6H), 2,14–1,97 (m, 1H).

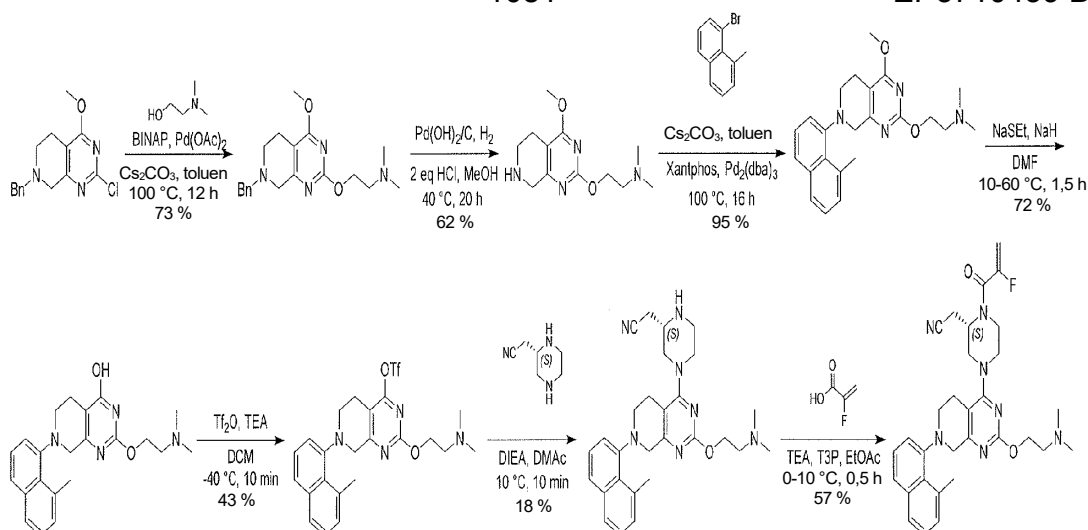
Příklad 559



2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril

1081

EP3710439 B1



Krok A: 2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy]-N,N-dimethyl-etanamin. K roztoku 7-benzyl-2-chloro-4-methoxy-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (5 g, 17,3 mmol, 1 eq), 2-(dimethylamino)ethanolu (3,08 g, 34,5 mmol, 3,46 ml, 2 eq), Cs₂CO₃ (5,62 g, 17,3 mmol, 1 eq) a BINAP (2,15 g, 3,45 mmol, 0,2 eq) v toluenu (100 ml) byl přidán Pd(OAc)₂ (387 mg, 1,73 mmol, 0,1 eq) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 100 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována. K filtrátu byla přidána HCl (2M, 200 ml), poté byl oddělen. Vodná fáze byla alkalizována NaHCO₃ a K₂CO₃ na hodnotu pH 8~9 a extrahována EtOAc (5 × 80 ml). Spojená organická fáze byla promyta solným roztokem (100 ml), vysušena bezvodým Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy]-N,N-dimethyl-etanaminu (4,8 g, 12,6 mmol, 73% výtěžek, 90% čistota) jako hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,40–7,28 (m, 5H), 4,40 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,76–2,69 (m, 4H), 2,62–2,56 (m, 2H), 2,32 (s, 6H).

Krok B: 2-[(4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy]-N,N-dimethyl-etanamin. K roztoku 2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy]-N,N-dimethyl-etanamin (4,8 g, 14,0 mmol, 1 eq) v MeOH (100 ml) byl v N₂ přidán Pd(OH)₂/C (2 g, 10% čistota). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě

40 °C po dobu 18 hodin. Ke směsi byl přidán HCl/MeOH (4M, 7,01 ml, 2 eq). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 40 °C po dobu 2 hodin. Směs byla přefiltrována, filtrační koláč byl promyt NH₃•MeOH (10%, 3 × 30 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn s vodou (10 ml) a EtOAc (10 ml), poté byla směs alkalizována K₂CO₃ na pH = 11. Směs byla extrahována EtOAc (8×20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[[4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-etanaminu (2,58 g, 8,69 mmol, výtěžek 62 %, 85% čistota) jako hnědého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 253.

Krok C: 2-[[4-methoxy-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-etanamin. K roztoku 2-[[4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-etanamin (2,28 g, 7,68 mmol, 1 eq), 1-bromo-8-methyl-naftalenu (2,55 g, 11,5 mmol, 1,5 eq), Cs₂CO₃ (7,51 g, 23,0 mmol, 3 eq) a XantPhos (889 mg, 1,54 mmol, 0,2 eq) v toluenu (70 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (703 mg, 768 μmol, 0,1 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 100 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc = 10 : 1~0 : 1 až EtOAc : MeOH = 1 : 0~10 : 1) za vzniku 2-[[4-methoxy-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-etanaminu (3,2 g, 7,34 mmol, výtěžek 95 %, 90% čistota) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 393.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,22 (m, 2H), 4,44 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,17–4,05 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,81 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,57–3,48 (m, 1H), 3,20 (dt, *J* = 4,0, 11,2 Hz, 1H), 2,94–2,82 (m, 4H), 2,75 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,67 (br d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,34 (s, 6H).

Krok D: 2-[2-(dimethylamino)ethoxyl-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-ol. K roztoku EtSH (1,96 g, 31,5 mmol, 2,33 ml, 3,64 eq) v DMF (60 ml) byl přidán NaH (693 mg, 17,3 mmol, čistota 60 %, 2 eq), směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl přidán 2-[[4-methoxy-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxy]-*N,N*-dimethyl-

etanamin (3,4 g, 8,66 mmol, 1 eq) v DMF (10 ml), směs byla zahřáta na 60 °C a míchána po dobu 1 hodiny. Směs byla přelita do ledové vody (200 ml) a extrahována EtOAc (30 ml). Vodná fáze byla alkalizována HCl (2M) na hodnotu pH 7–8 a extrahována EtOAc (6 × 80 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl triturován PE : EtOAc = 5 : 1 za vzniku 2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-olu (2,4 g, 6,28 mmol, výtěžek 72 %, 99% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 379.

Krok E: 2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonát. K roztoku 2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-olu (1 g, 2,64 mmol, 1 eq) a TEA (668 mg, 6,61 mmol, 919 µl, 2,5 eq) v DCM (20 ml) byl přidán Tf₂O (1,12 g, 3,96 mmol, 654 µl, 1,5 eq) při teplotě -40 °C, směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 10 min. Ke směsi byla přidána voda (10 ml), poté byla oddělena. Vodná fáze byla extrahována EtOAc (20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc = 5 : 1~0 : 1) za vzniku [2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl] trifluorometansulfonátu (650 mg, 1,15 mmol, výtěžek 43 %, 90% čistota) jako hnědého oleje.

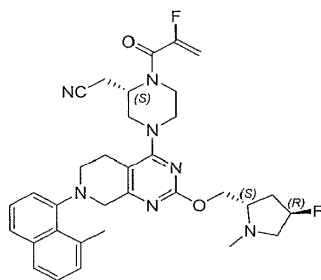
Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku [2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonátu (350 mg, 685 µmol, 1 eq) a 2-[(2S)-piperazin-2-yl]acetonitril (111 mg, 754 µmol, 1,1 eq) v DMAC (4 ml) byl přidán DIEA (177 mg, 1,37 mmol, 239 µl, 2 eq), směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 10 min. Směs byla přečištěna na koloně typu „flash“ s reverzní fází (MeCN/voda (0,1% FA) = 40 %) za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60 mg, 121 µmol, výtěžek 18 %, 98% čistota) jako hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 486.

Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-

yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60 mg, 123 μmol , 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (22,2 mg, 247 μmol , 2 eq) a TEA (100 mg, 988 μmol , 138 μl , 8 eq) v EtOAc (1,2 ml) byl přidán T3P (236 mg, 370 μmol , 220 μl , 50% čistota, 3 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (5 ml). Směs byla extrahována EtOAc (2 \times 8 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií na Al₂O₃ (EtOAc : MeOH = 1 : 0~20 : 1). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Gemini 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 53 % – 83 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[2-[2-(dimethylamino)ethoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (39,5 mg, 70,4 μmol , výtěžek 57 %, 99,4% čistota) jako šedé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 558.

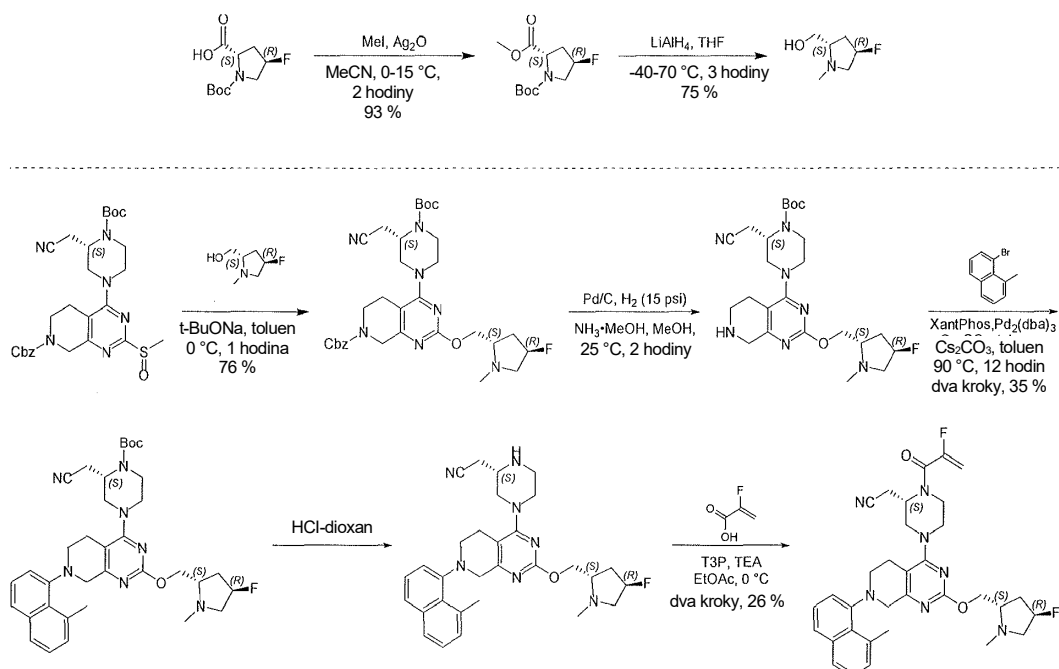
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,70 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 5,52–5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,47–4,37 (m, 2H), 4,31–4,18 (m, 1H), 4,17–4,01 (m, 2H), 3,94–3,84 (m, 1H), 3,77 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,58–3,41 (m, 2H), 3,25–2,95 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,90–2,77 (m, 2H), 2,77–2,70 (m, 2H), 2,68–2,56 (m, 1H), 2,34 (d, J = 3,6 Hz, 6H).

Příklad 560



2-[(2S)-4-[2-[[2-(2R,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril

1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*, 4*R*)-4-fluoropyrrolidin-1,2-dikarboxylát. K roztoku kyseliny (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxykarbonyl-4-fluoro-pyrrolidin-2-karboxylové (2,0 g, 8,58 mmol, 1,0 eq) a Ag₂O (3,97 g, 17,2 mmol, 2,0 eq) v CH₃CN (20,0 ml) byl po částech přidán MeI (2,43 g, 17,2 mmol, 1,07 ml, 2,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při 15 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs doplněna vodou (30,0 ml), poté byla organická vrstva oddělena, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (30,0 ml × 2), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát = 3 : 1 až ethylacetát : metanol = 10 : 1). Byl získán produkt 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-fluoropyrrolidin-1,2-dikarboxylát (1,98 g, 8,01 mmol, výtěžek 93 %) ve formě bezbarvého oleje.



¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5,29–5,15 (m, 1H), 4,49–4,38 (m, 1H), 3,92–3,74 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,60–3,56 (m, 1H), 2,63–2,54 (m, 1H), 2,17–2,05 (m, 1H), 1,44 (d, J=18,0 Hz, 9H).

[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol. K roztoku 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-fluoropyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (1,98 g, 8,0 mmol, 1,0 eq) v THF (20,0 ml) byl při teplotě -40 °C pomalu přidán LiAlH₄ (912 mg, 24,0 mmol, 3,0 eq), po dokončení byla směs míchána při teplotě -40 °C po dobu 0,5 hodiny, poté byla směs zahřáta na teplotu 70 °C a míchána při této teplotě po dobu 3 hodin. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním roztoku Na₂SO₄ (6,0 ml) při teplotě 0 °C a poté

zředěna THF (10,0 ml), následně přefiltrována a pevná látka byla promyta ethylacetátem (30,0 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanolu (800 mg, 6,01 mmol, výtěžek 75 %) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5,13–4,97 (m, 1H), 3,67–3,63 (m, 1H), 3,51–3,37 (m, 2H), 2,95 (s, 1H), 2,74–2,68 (m, 1H), 2,63–2,51 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,07–2,02 (m, 1H), 1,99–1,95 (m, 1H).

Krok A: Benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Směs [(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanolu (480 mg, 3,6 mmol, 2,0 eq) a *t*-BuONa (295 mg, 3,1 mmol, 1,7 eq) v toluenu (8,0 ml) byla 3krát odplyněna a probublána N₂ a směs byla míchána při teplotě 0 °C, poté byl přidán benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (1 g, 1,8 mmol, 1,0 eq) v toluenu (8,0 ml). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny v N₂. Po dokončení byla směs zklidněna přidáním H₂O (25,0 ml) a poté extrahována ethylacetátem (30,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází (¹⁸C, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN). Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na hodnotu pH = 8 a poté zkoncentrován, vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (100,0 ml × 3), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (860 mg, 1,38 mmol, výtěžek 76 %, čistota 100 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 624.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,31–7,25 (m, 5H), 5,15–5,02 (m, 3H), 4,63–4,58 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,39–4,31 (m, 2H), 4,16–4,12 (m, 1H), 3,99–3,88 (m, 3H), 3,71 (br d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,52–3,41 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,19–3,16 (m, 2H), 2,99–2,86 (m, 2H), 2,71–2,48 (m, 5 H), 2,43 (s, 3H), 2,76–2,17 (m, 1H), 1,96–1,80 (m, 1H), 1,74 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[(3*S*)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (860 mg, 1,4 mmol, 1,0 eq) v MeOH (20,0 ml) a NH₃•MeOH (10,0 ml, 50 % v/v) byl přidán Pd/C (200 mg, 10% čistota, 1,0 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (620 mg, surový) jako bílé pevné látky. Surový produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 490.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 5,16–5,02 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,31 (dd, *J* = 4,8, 11,2 Hz, 1H), 4,13 (dd, *J* = 6,0, 11,2 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,76 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,52–3,41 (m, 1H), 3,14 (dd, *J* = 3,6, 13,6 Hz, 2H), 3,06–3,03 (m, 1H), 2,99–2,88 (m, 3H), 2,74–2,48 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,29–2,18 (m, 1H), 1,96–1,80 (m, 1H), 1,68–1,59 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Krok C: *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (600 mg, 1,2 mol, 1,0 eq), 1-bromo-8-methyl-naftalenu (812 mg, 3,7 mmol, 3,0 eq), Pd₂(dba)₃ (168 mg, 184 μmol, 0,15 eq), Cs₂CO₃ (1,2 g, 3,7 mmol, 3,0 eq) a XantPhos (142 mg, 246 μmol, 0,2 eq) v toluenu (5,0 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku a poté byl zbytek rozpuštěn v 15,0 ml EA a následně upraven 0,5M HCl na pH~2. Organická vrstva byla promyta H₂O (15,0 ml × 3), poté byl do spojené vodné fáze přidán pevný NaHCO₃, dokud nebylo dosaženo pH 8, poté byla vodná fáze extrahována ethylacetátem (50,0 ml × 3), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována.

Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází (^{18}C , 0,1% TFA ve vodě, 0–50% MeCN). Získaný produkt byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 na hodnotu $\text{pH} = 8$ a poté zkoncentrován, vodná vrstva byla extrahována EA (100,0 ml \times 3), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována za vzniku *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 467 μmol , výtěžek 35 %, čistota 99 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 630.

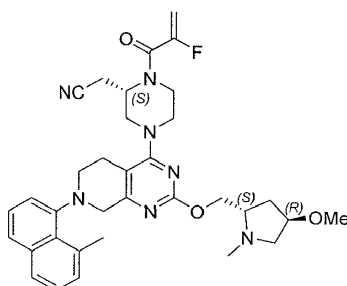
Krok D: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl-(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 318 μmol , 1,0 *eq*) v dioxanu (1,5 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 2,0 ml, 25,0 *eq*) při teplotě 25 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 (6,0 ml) při teplotě 0 °C a poté zředěna H_2O 10,0 ml a extrahována EA (15,0 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, surový) jako žlutého oleje. Tento produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, $\text{M}+1$]: 530.

Krok E: 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 283 μmol , 1,0 *eq*) v ethylacetátu (1,0 ml) byl přidán roztok kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (42,9 mg, 476 μmol , 1,68 *eq*) v ethylacetátu (0,5 ml), poté byl přidán TEA (1,93 g, 19 mmol, 2,65 ml, 67,0 *eq*) a T3P (455 mg, 715 μmol , 425 μl , 50% čistota, 2,5 *eq*) a směs byla míchána při teplotě 0 °C, poté byla reakční směs zahřáta na teplotu 20 °C a míchána 1 hodinu. Po dokončení byla reakční směs zklidněna přidáním 10,0 ml H_2O a poté extrahována ethylacetátem

(15,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 58 % – 88 %, 11,5 min) a lyofilizace za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (50,1 mg, 82,9 μmol, výtěžek 26 %, 99,5% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 602.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46–7,43 (m, 2H), 7,26–7,21 (m, 2H), 5,50–5,38 (m, 1H), 5,30–5,11 (m, 2H), 4,89 (br s, 1H), 4,45–4,40 (m, 1H), 4,30–4,20 (m, 2H), 4,19–4,13 (m, 1H), 4,10–4,05 (m, 1H), 3,92–3,88 (m, 1H), 3,82–3,77 (m, 1H), 3,62–3,46 (m, 3H), 3,25–3,18 (m, 2H), 3,15–3,09 (m, 1H), 3,08–2,98 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,90–2,77 (m, 2H), 2,67–2,56 (m, 2H), 2,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,38–2,27 (m, 1H), 2,07–1,89 (m, 1H).

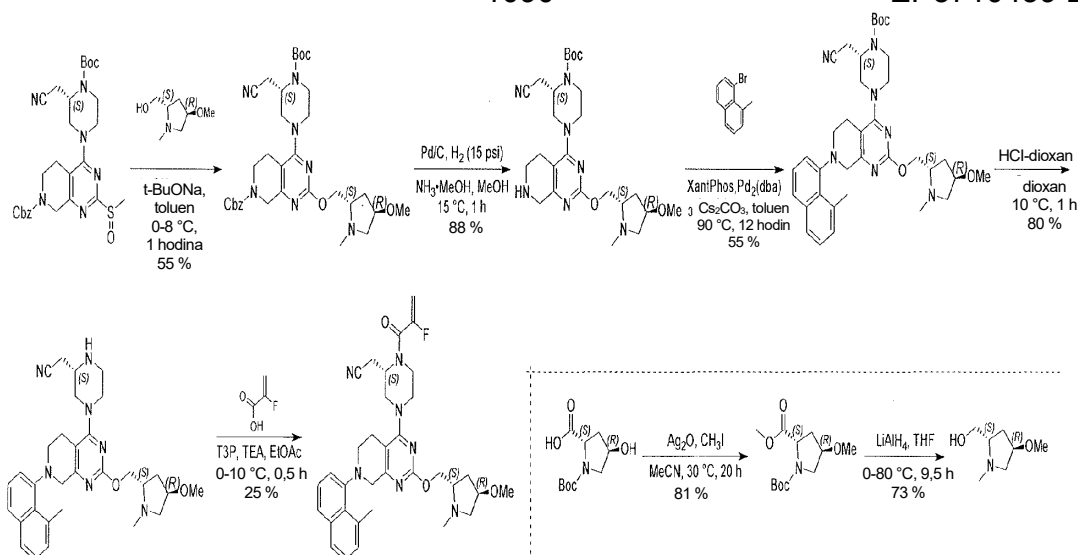
Příklad 561



2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-SH pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

1090

EP3710439 B1



1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylát.

K roztoku kyseliny (2*S*,4*R*)-1-*tert*-butoxykarbonyl-4-hydroxy-pyrrolidin-2-karboxylové (2 g, 8,65 mmol, 1 eq) a Ag₂O (6,01 g, 26,0 mmol, 3 eq) v MeCN (40 ml) byl přidán CH₃I (10,0 g, 70,8 mmol, 4,41 ml, 8,19 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 14 hodin. Ke směsi byl přidán CH₃I (13,2 g, 93,1 mmol, 5,80 ml, 10,8 eq), směs byla míchána při teplotě 30 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE : EtOAc = 20 : 1~10 : 1) za vzniku 1-*tert*-butyl-2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (1,85 g, 6,99 mmol, výtěžek 81%, 98% čistota) ve formě žlutého oleje.

[(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol. K roztoku O1-*tert*-butyl-O2-methyl(2*S*,4*R*)-4-methoxypyrrolidin-1,2-dikarboxylátu (1,85 g, 7,13 mmol, 1 eq) v THF (50 ml) byl přidán LiAlH₄ (542 mg, 14,3 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zahřáta na teplotu 70 °C a míchána po dobu 3 hodin. Poté byl přidán LiAlH₄ (542 mg, 14,27 mmol, 2 eq) při teplotě 10 °C, směs byla zahřáta na teplotu 80 °C a míchána po dobu 6 hodin. Reakční směs byla zklidněna nasyceným Na₂SO₄ (5 ml) a poté přefiltrována. Filtrační koláč byl promyt THF (3 × 30 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku [(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanolu (840 mg, 5,21 mmol, výtěžek 73 %, 90% čistota) ve formě žlutého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 3,93–3,83 (m, 1H), 3,68 (dd, J = 3,2, 11,2 Hz, 1H), 3,48–3,36 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,67–2,58 (m, 1H), 2,40–2,30 (m, 4H), 2,08 (td, J = 8,0, 13,2 Hz, 1H), 1,90–1,79 (m, 1H).

Krok A: benzyl-4-[(3S)-4-*terc*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-1-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku [(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol (367 mg, 2,52 mmol, 2 eq) v toluenu (18 ml) byl přidán *t*-BuONa (364 mg, 3,79 mmol, 3 eq) při teplotě 0 °C, poté byl přidán benzyl-4-[(3S)-4-*terc*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (700 mg, 1,26 mmol, 1 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 8 °C po dobu 1 hodiny. Do směsi byla přidána voda (30 ml). Směs byla zředěna EtOAc (10 ml) a extrahována pomocí EtOAc (2 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (MeCN/voda (0,1% FA) = 30 %) za vzniku benzyl-4-[(3S)-4-*terc*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (450 mg, 694 μmol, výtěžek 55 %, čistota 98 %) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 636.

Krok B: *terc*-butyl-(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[(3S)-4-*terc*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (490 mg, 771 μmol, 1 eq) a NH₃•MeOH (5 ml, 25% čistota) v MeOH (5 ml) byl přidán Pd/C (100 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována, filtrační koláč promyt MeOH (3 × 5 ml). Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku *terc*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (360 mg, 682 μmol, výtěžek 88 %, 95% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího čištění.

Krok C: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát*. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (360 mg, 718 μ mol, 1 eq) a 1-bromo-8-methyl-naftalenu (238 mg, 1,08 mmol, 1,5 eq), Cs₂CO₃ (701 mg, 2,15 mmol, 3 eq) a XantPhos (83,0 mg, 143 μ mol, 0,2 eq) v toluenu (8 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (65,7 mg, 71,8 μ mol, 0,1 eq) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N₂. Směs byla míchána v N₂ při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla přefiltrována, filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (od PE : EtOAc = 5 : 1~1 : 1 až EtOAc : MeOH = 1 : 0~20 : 1). Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (ACN/voda (0,1% FA) = 45 %) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 414 μ mol, výtěžek 58 %, čistota 95 %) jako hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 642.**

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,74–7,60 (m, 2H), 7,45–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 4,61 (br s, 1H), 4,39 (ddd, *J* = 4,8, 6,8, 11,2 Hz, 1H), 4,30–4,20 (m, 1H), 4,16–4,11 (m, 1H), 4,11–3,89 (m, 4H), 3,88–3,68 (m, 1H), 3,56–3,47 (m, 1H), 3,46–3,32 (m, 2H), 3,30 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H), 3,21–3,05 (m, 3H), 3,01–2,85 (m, 5H), 2,81–2,67 (m, 2H), 2,65–2,54 (m, 1H), 2,46 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,35–2,26 (m, 1H), 2,11–2,05 (m, 1H), 2,00–1,88 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

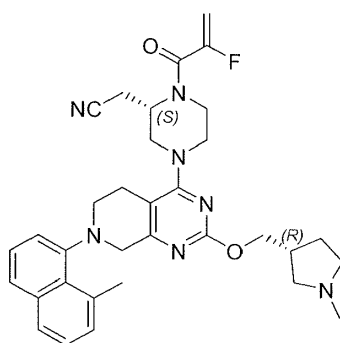
Krok D: 2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril*. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 436 μ mol, 1 eq) v dioxanu (1 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 1,64 ml, 15 eq) a směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Směs byla alkalizována NaHCO₃ na hodnotu pH 8~9 a extrahována EtOAc (3 \times 15 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[[*(2*S*,4*R*)-4-methoxy-1-methyl-**

pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (210 mg, 349 μ mol, výtěžek 80 %, 90% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 542.

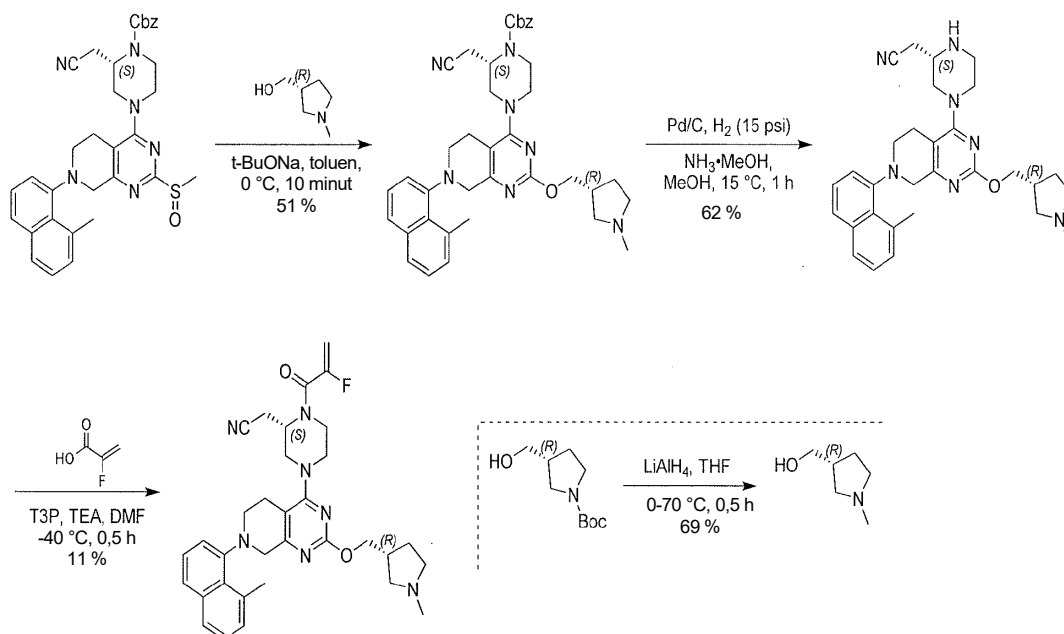
Krok E: 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 185 μ mol, 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (33,2 mg, 369 μ mol, 2 eq) a TEA (149 mg, 1,48 mmol, 206 μ l, 8 eq) v EtOAc (2 ml) byl přidán T3P (352 mg, 554 μ mol, 329 μ l, 50% čistota, 3 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (3 ml). Směs byla extrahována EtOAc (2 \times 3 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 52 % – 82 %, 12 min) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (28,1 mg, 45,5 μ mol, výtěžek 25 %, 99,4% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 614.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,65–7,54 (m, 2H), 7,38–7,30 (m, 1H), 7,27 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,19–7,10 (m, 2H), 5,46–5,26 (m, 1H), 5,18 (br dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,83 (br s, 1H), 4,37–4,27 (m, 1H), 4,23–3,94 (m, 4H), 3,92–3,85 (m, 1H), 3,84–3,76 (m, 1H), 3,70 (br d, *J* = 18,0 Hz, 1H), 3,46 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,42–3,31 (m, 2H), 3,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,18–3,07 (m, 2H), 3,06–2,87 (m, 2H), 2,87–2,64 (m, 6H), 2,59–2,49 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,24 (ddd, *J* = 3,2, 6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,04–1,94 (m, 1H), 1,93–1,81 (m, 1H).

Příklad 562



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metanol.

K roztoku terc-butyl(3R)-3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (0,5 g, 2,48 mmol, 1 eq) v THF (20 ml) byl přidán LiAlH₄ (189 mg, 4,97 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C, poté byla směs zahřáta na teplotu 70 °C a míchána při teplotě 70 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným Na₂SO₄ (1 ml). Precipitát byl přefiltrován, filtrační koláč byl promyt THF (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metanolu (220 mg, 1,72 mmol, výtěžek 69 %, 90% čistota) jako bezbarvého oleje, který byl použit pro další krok bez dalšího přečištění.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 3,67–3,57 (m, 1H), 3,50 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H), 3,45–3,18 (m, 1H), 2,70 (dt, J = 4,8, 8,8 Hz, 1H), 2,56–2,44 (m, 2H), 2,42–2,24 (m, 5H), 2,04–1,90 (m, 1H), 1,68–1,54 (m, 1H).

Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 841 μmol , 1 eq) a [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metanolu (194 mg, 1,68 mmol, 2 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán $t\text{-BuONa}$ (162 mg, 1,68 mmol, 2 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Při dokončení byla směs zředěna vodou (10 ml) a extrahována EtOAc (2 \times 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (EtOAc/MeOH 50/1 až 3/1) za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (290 mg, 427 μmol , výtěžek 51 %, 95% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, $M+1$]: 646.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,45–7,37 (m, 5H), 7,37–7,30 (m, 2H), 7,27–7,16 (m, 2H), 5,28–5,15 (m, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,30–4,01 (m, 6H), 4,00–3,73 (m, 2H), 3,56–3,31 (m, 2H), 3,26–3,06 (m, 3H), 3,05–2,94 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,82–2,70 (m, 4H), 2,70–2,57 (m, 2H), 2,47 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,20–2,07 (m, 1H), 1,80–1,67 (m, 1H).

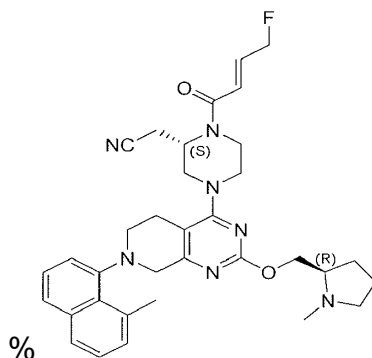
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (290 mg, 449 μmol , 1 eq) v MeOH (4 ml) byl přidán $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2 ml, 15% čistota) a Pd/C (100 mg, 449 μmol , 10% čistota, 1 eq) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v H_2 (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

yl]acetonitril (150 mg, 279 μmol , výtěžek 62 %, 95% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

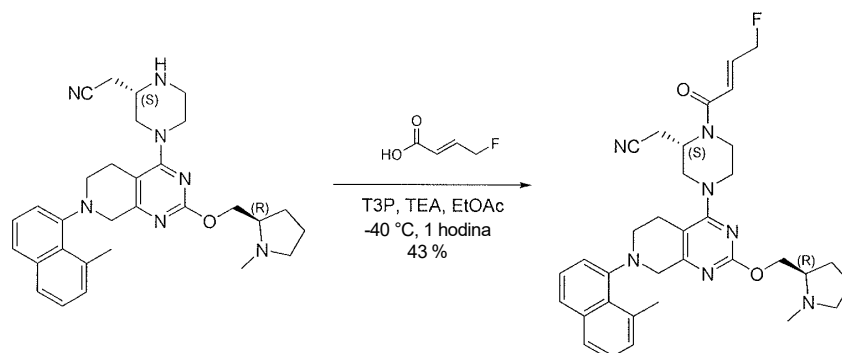
Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 235 μmol , 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (42,2 mg, 469 μmol , 2 eq) a TEA (71,2 mg, 704 μmol , 97,9 μl , 3 eq) v DMF (2 ml) byl přidán T3P (224 mg, 352 μmol , 209 μl , 50% čistota v EtOAc 1,5 eq) při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs byla následně míchána při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (2 ml) a extrahována směsným rozpouštědlem (EtOAc/MeOH 10/1, 5 \times 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al_2O_3 , EtOAc/MeOH 50/1 až 20/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Gemini 150*25 mm*10 μm ; mobilní fáze: [voda (10mM NH_4HCO_3) – ACN]; B%: 50 % – 100 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (16,0 mg, 26,5 μmol , výtěžek 11 %, 96,5% čistota) ve formě bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 584.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,74–7,61 (m, 2H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,55–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,33–4,02 (m, 5H), 4,01–3,65 (m, 2H), 3,61–3,36 (m, 2H), 3,27–2,97 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,90–2,74 (m, 2H), 2,74–2,56 (m, 4H), 2,55–2,42 (m, 2H), 2,36 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,14–1,99 (m, 1H), 1,66–1,52 (m, 1H).

Příklad 563



2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

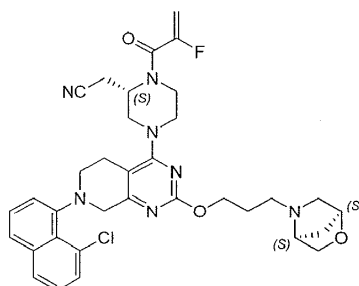


2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (260 mg, 508 μ mol, 1,0 eq) v ethylacetátu (1,5 ml) byl přidán roztok kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (106 mg, 1,02 mmol, 2,0 eq) v ethylacetátu (0,5 ml), TEA (206 mg, 2,03 mmol, 283 μ l, 4,0 eq) a T3P (647 mg, 1,02 mmol, 605 μ l, 50% čistota, 2,0 eq) a směs byla míchána při teplotě $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a míchána po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna H_2O (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem ($3 \times 15,0$ ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 25 % – 45 %, 7,8 min). Získaný produkt byl upraven na $\text{pH} \sim 8$ nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 , poté byl zkoncentrován, vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem ($3 \times 20,0$ ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (132 mg, 220 μ mol, výtěžek 43 %, 99% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 598.

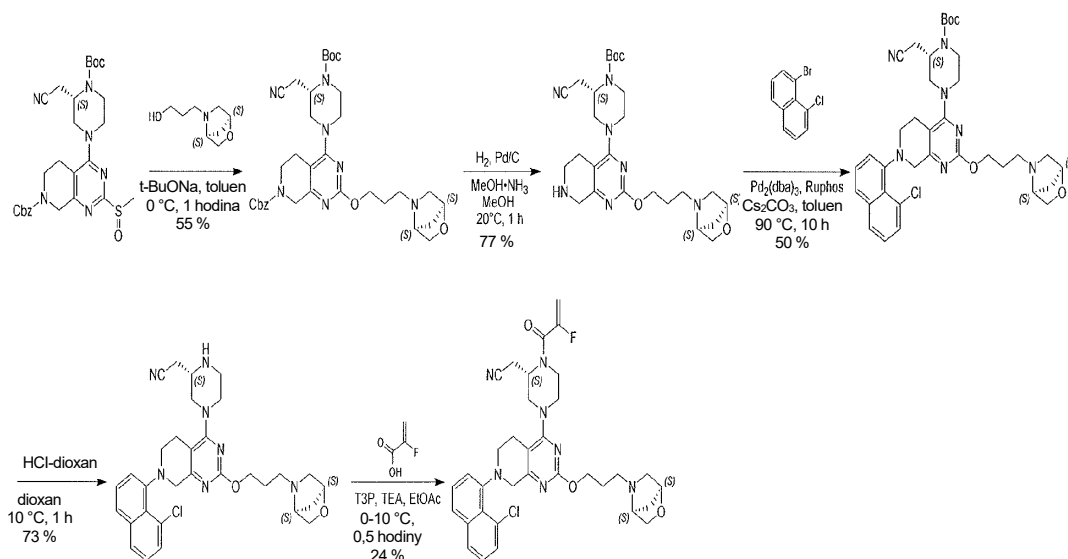
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,70–7,62 (m, 2H), 7,43–7,38 (m, 1H), 7,36–7,31 (m, 1H), 7,26–7,19 (m, 2H), 7,04–6,94 (m, 1H), 6,59 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 5,17–4,60 (m, 3H), 4,41–4,35 (m, 1H), 4,28–3,44 (m, 9H), 3,20–3,08 (m, 4H), 3,05–

2,99 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,83–2,77 (m, 1H), 2,72–2,62 (m, 2H), 2,47 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,32–2,25 (m, 1H), 2,09–2,01 (m, 1H), 1,88–1,70 (m, 3H).

Příklad 564



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (800 mg, 1,44 mmol, 1 eq) v toluenu (20 ml) byl přidán *t*-BuONa (277 mg, 2,88 mmol, 2 eq) a 3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-olu (340 mg, 2,16 mmol, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (30 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem

(20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH = 7 pomocí nasyceného vodného NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (500 mg, 725 μmol, výtěžek 50 %, 94% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 648.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,44–7,30 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,79–4,53 (m, 2H), 4,51–4,30 (m, 4H), 4,09–3,71 (m, 5H), 3,67–3,58 (m, 1H), 3,54–3,36 (m, 2H), 3,32–3,12 (m, 2H), 3,04–2,87 (m, 2H), 2,85–2,46 (m, 7H), 2,00–1,89 (m, 2H), 1,85 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,72 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,51 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl-4-[(3S)-4-*tert*-butoxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (900 mg, 1,39 mmol, 1 eq) v MeOH (30 ml) byl přidán Pd/C (100 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (20 ml, 25% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Byl získán *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (650 mg, 1,06 mmol, výtěžek 77 %, 84% čistota) jako žlutá pevná látka, která byla použita pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 514.

Krok C: *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (180 mg, 350 μmol,

1 eq) a 1-bromo-8-chloro-naftalenu (127 mg, 526 μ mol, 1,5 eq), Cs_2CO_3 (342 mg, 1,05 mmol, 3 eq) a RuPhos (65,4 mg, 140 μ mol, 0,4 eq) v toluenu (6 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64,2 mg, 70,1 μ mol, 0,2 eq) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N_2 . Směs byla míchána v N_2 při teplotě 90 °C po dobu 10 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (od PE : EtOAc = 5 : 1~1 : 1 až EtOAc : MeOH = 1 : 0~20 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 173 μ mol, výtěžek 50 %, 90% čistota) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 674.

Krok

D: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (150 mg, 222 μ mol, 1 eq) v dioxanu (0,6 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 556 μ l, 10 eq), směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (15 ml) a EtOAc (10 ml) a poté oddělen. Vodná fáze byla alkalizována pevným NaHCO_3 na hodnotu pH = 8~9 a extrahována EtOAc (2 \times 15 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 162 μ mol, výtěžek 73 %, 93% čistota) jako hnědé pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 574.

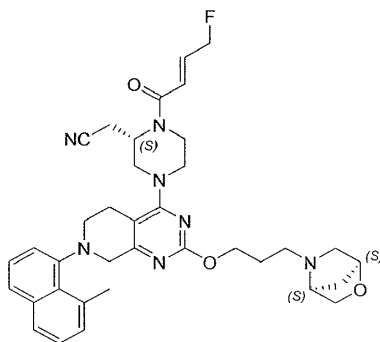
Krok

E: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 174 μ mol, 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (31,4 mg, 348 μ mol, 2 eq) a TEA (141 mg, 1,39 mmol,

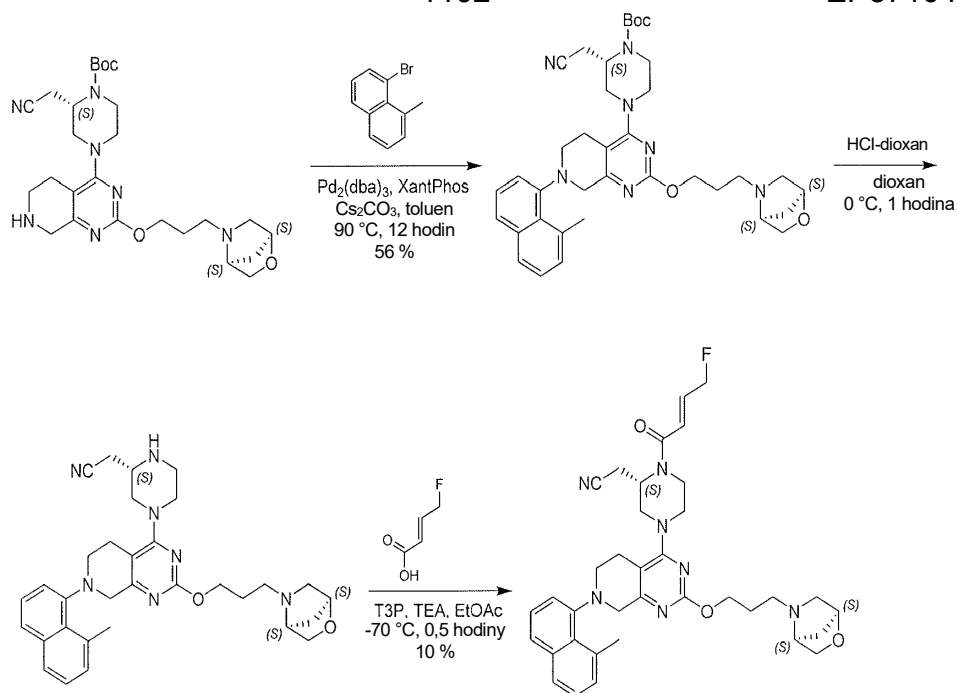
194 μ l, 8 eq) v EtOAc (2 ml) byl přidán T3P (332 mg, 522 μ mol, 311 μ l, 50% čistota, 3 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 0,5 hodiny. Do směsi byla přidána voda (3 ml). Směs byla extrahována EtOAc (2 \times 3 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 10 μ 250 mm \times 50 mm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (26,5 mg, 41 μ mol, výtěžek 24 %, 99,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 646.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,45 (td, J = 7,6, 12,4 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 5,53–5,32 (m, 1H), 5,25 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,12–4,64 (m, 1H), 4,49–4,31 (m, 4H), 4,21–3,98 (m, 3H), 3,95–3,76 (m, 2H), 3,68–3,55 (m, 2H), 3,52–3,36 (m, 2H), 3,33–2,97 (m, 4H), 2,95–2,66 (m, 5H), 2,64–2,49 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,71 (br d, J = 10,0 Hz, 1H).

Příklad 565



2-[(2S)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3- [(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (350 mg, 681 μmol, 1 eq), 1-bromo-8-methyl-naftalenu (226 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq), XantPhos (78,9 mg, 136 μmol, 0,2 eq), Pd₂(dba)₃ (62,4 mg, 68,1 μmol, 0,1 eq) a Cs₂CO₃ (555 mg, 1,70 mmol, 2,5 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 300/1 až 10/1). Byl získán *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (270 mg, 379 μmol, výtěžek 56 %, 92% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 654.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,75–7,61 (m, 2H), 7,45–7,37 (m, 1H), 7,34 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,26–7,15 (m, 2H), 4,62 (br s, 1H), 4,45–4,31 (m, 3H), 4,30–4,16 (m, 1H), 4,10–3,70 (m, 5H), 3,61 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 3,57–3,44 (m, 2H), 3,43–

3,25 (m, 1H), 3,24–3,05 (m, 3H), 3,03–2,86 (m, 5H), 2,84–2,67 (m, 4H), 2,66–2,48 (m, 2H), 2,00–1,88 (m, 2H), 1,84 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,72 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

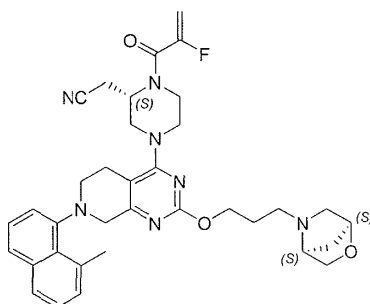
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 382 μ mol, 1 eq) v dioxanu (2 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 1,91 ml, 1,00 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (20 ml) a poté byla směs upravena na pH = 7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (260 mg, surový) jako žlutý olej a byl použit v dalším kroku bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 554.

Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (120 mg, 216 μ mol, 1 eq), TEA (87,7 mg, 866 μ mol, 121 μ l, 4 eq) a kyseliny (*E*)-4-fluorobut-2-enové (45,1 mg, 433 μ mol, 2 eq) v ethylacetátu (2 ml) byl přidán T3P (276 mg, 433 μ mol, 258 μ l, 50% čistota, 2 eq) při teplotě -70 °C. Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna HCl (1N, 1 ml) a poté zředěna vodou (20 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Byl získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-

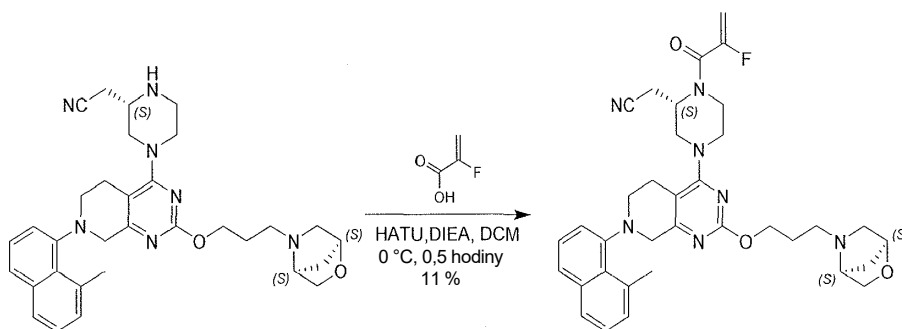
[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (14,5 mg, 22,5 μ mol, výtěžek 10 %, 99,3% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 640.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45–7,30 (m, 2H), 7,27–7,16 (m, 2H), 7,09–6,91 (m, 1H), 6,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,29–4,48 (m, 3H), 4,44–4,31 (m, 3H), 4,29–3,72 (m, 6H), 3,71–3,40 (m, 4H), 3,28–2,96 (m, 4H), 2,95–2,88 (m, 4H), 2,87–2,56 (m, 5H), 2,52 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,99–1,87 (m, 2H), 1,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

Příklad 566



2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

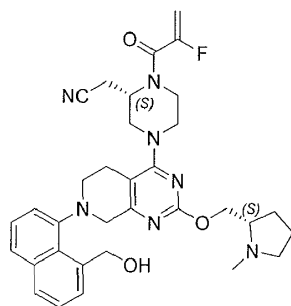


2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 181 μ mol, 1 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (32,5 mg, 361 μ mol, 2 eq) v DCM (1 ml) byl přidán HATU (137 mg, 361 μ mol, 2 eq)

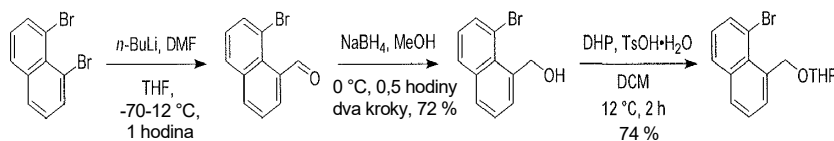
a DIEA (93,4 mg, 722 μmol , 126 μl , 4 *eq*). Po 0,5 hodině míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (10 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí TLC (DCM/MeOH = 10/1) a dále přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 10 μ 250 mm \times 50 mm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 45 % – 75 %, 12 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byl získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (12 mg, 19,1 μmol , výtěžek 11 %, 99,6% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 626.

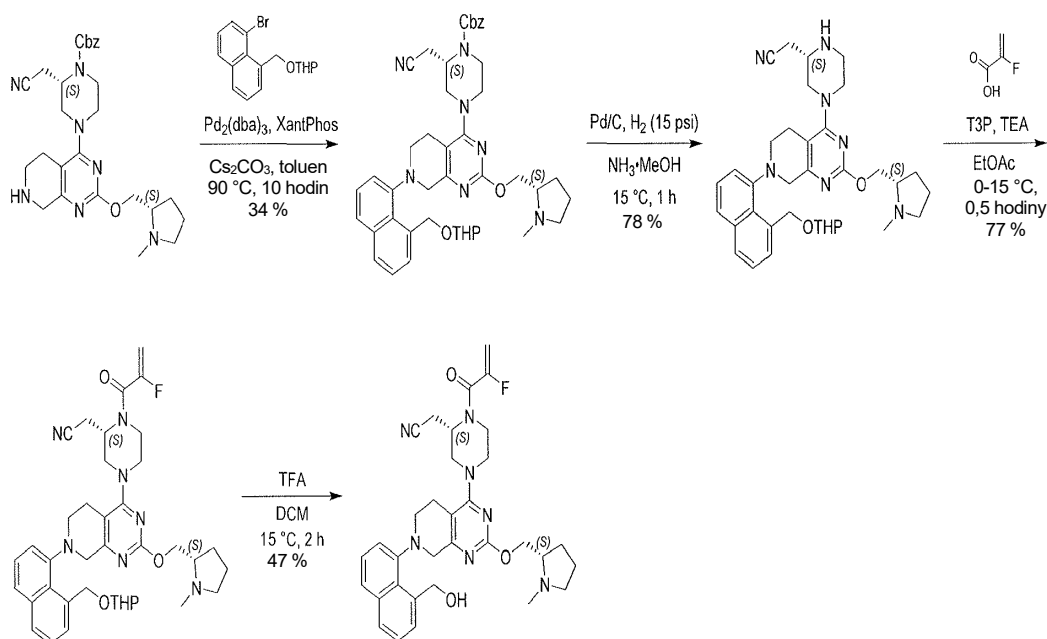
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39–7,23 (m, 2H), 7,19–7,09 (m, 2H), 5,35 (d, J = 48,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,04–4,40 (m, 1H), 4,37–3,89 (m, 7H), 3,86–3,61 (m, 2H), 3,59–3,32 (m, 4H), 3,20–2,40 (m, 14H), 1,95–1,81 (m, 2H), 1,78 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 1,65 (d, J = 9,6 Hz, 1H).

Příklad 567



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-[8-(hydroxymethyl)-1-naftyl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril





8-bromonaftalen-1-karbaldehyd. K roztoku 1,8-dibromonaftalenu (5 g, 17,5 mmol, 1 eq) v THF (100 ml) bylo po kapkách přidáno n-BuLi (2,5 M, 9,09 ml, 1,3 eq) při teplotě -70 °C. Po 30 minutách míchání při teplotě -70 °C byl po kapkách přidán DMF (12,8 g, 175 mmol, 13,5 ml, 10 eq). Směs byla zahřáta na teplotu 12 °C a míchána další 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným NH₄Cl (20 ml). Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (2 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 8-bromonaftalen-1-karbaldehydu (4,5 g, surový) jako žluté pevné látky, která byla použita pro další krok bez dalšího přečištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 11,4 (s, 1H), 8,04–7,92 (m, 2H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,60–7,55 (m, 1H), 7,39 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

(8-bromo-1-naftyl)metanol. Ke směsi 8-bromonaftalen-1-karbaldehydu (4,5 g, 19,1 mmol) v MeOH (80 ml) byl přidán NaBH₄ (2,90 g, 76,6 mmol) v jedné dávce při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Při dokončení byla ke směsi přidána voda (1 ml) a směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl zředěn vodou (10 ml) a extrahován pomocí EtOAc (2 × 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 30/1 až 3/1) za vzniku (8-bromo-1-

naftyl)metanolu (3,3 g, 12,5 mmol, dvoustupňový výtěžek 72 %, čistota 90 %) jako žluté pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,92–7,82 (m, 3H), 7,71 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32–7,27 (m, 1H), 5,48 (br s, 2H).

2-[(8-bromo-1-naftyl)methoxy]tetrahydropyran. K roztoku (8-bromo-1-naftyl)metanolu (0,5 g, 2,11 mmol, 1 eq) v DCM (10 ml) byl přidán DHP (355 mg, 4,22 mmol, 386 μl , 2 eq), a následně TsOH \cdot H₂O (40,1 mg, 211 μmol , 0,1 eq) při teplotě 12 °C. Směs byla míchána při teplotě 12 °C po dobu 2 hodin. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (2 ml) a zředěna vodou (5 ml). Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 500/1 až 100/1) za vzniku 2-[(8-bromo-1-naftyl)methoxy]tetrahydropyranu (560 mg, 1,57 mmol, výtěžek 74 %, čistota 90 %) jako bezbarvého oleje.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,94–7,88 (m, 2H), 7,85 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56–7,50 (m, 1H), 7,36–7,28 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,92 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 4,07–3,97 (m, 1H), 3,69–3,61 (m, 1H), 2,08–1,76 (m, 4H), 1,75–1,65 (m, 2H).

Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. 2-[(8-bromo-1-naftyl)methoxy]tetrahydropyran (476 mg, 1,48 mmol, 1,5 eq), benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (500 mg, 989 μmol , 1 eq), Cs₂CO₃ (806 mg, 2,47 mmol, 2,5 eq), (5-difenylfosfanyl-9,9-dimethyl-xanthen-4-yl)-difenyl-fosfan (229 mg, 396 μmol , 0,4 eq) a Pd₂(dba)₃ (181 mg, 198 μmol , 0,2 eq) v toluenu (20 ml) byl odplyněn a poté zahříván na teplotu 90 °C po dobu 10 hodin v N₂. Při dokončení byla směs přefiltrována přes celitovou podložku a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány nasyceným vodným roztokem NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 \times 30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny

nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 338 μmol, výtěžek 34 %, 90% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 746.

Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 375 μmol, 1 eq) v MeOH (6 ml) byl přidán NH₃/MeOH (4 ml, 20% čistota), Pd/C (120 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována přes celitovou podložku a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (200 mg, 294 μmol, výtěžek 78 %, 90% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 612.

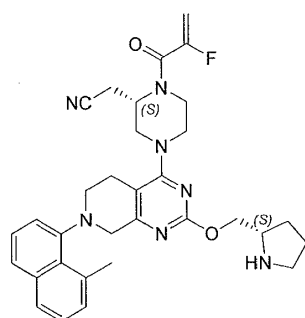
Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[[(2S)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (180 mg, 294 μmol, 1 eq), T3P (562 mg, 883 μmol, 525 μl, 50% čistota v EtOAc, 3 eq) a TEA (238 mg, 2,35 mmol, 328 μl, 8 eq) v EtOAc (4 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (53,0 mg, 588 μmol, 2 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (4 ml) a extrahována EtOAc (3 × 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 × 100 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-

2-enoyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (160 mg, 227 μ mol, výtěžek 77 %, 97% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 684.

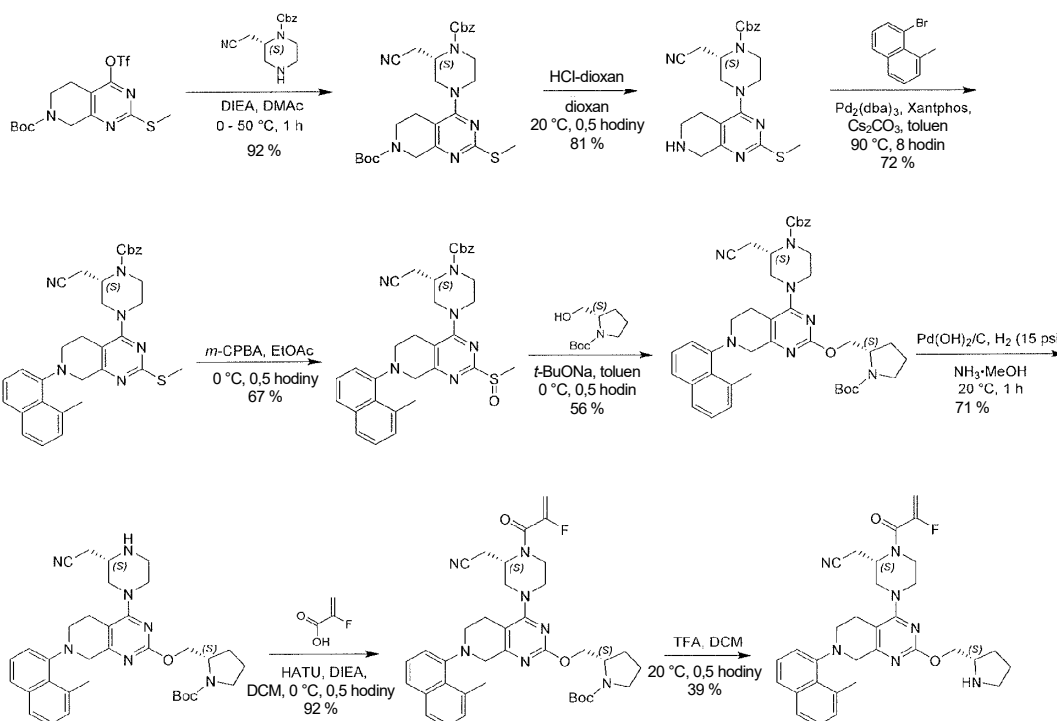
Krok D: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-[8-(hydroxymethyl)-1-naftyl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-[8-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)-1-naftyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 219 μ mol, 1 eq) v DCM (160 μ l) byl přidán TFA (250 mg, 2,19 mmol, 162 μ l, 10 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 2 hodin. Při dokončení byla směs zředěna dichlormetanem (3 ml) a upravena na pH = 9 nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃. Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí DCM (5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 42 % – 72 %, 8 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-[8-(hydroxymethyl)-1-naftyl]-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (62,0 mg, 103 μ mol, výtěžek 47 %, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 600.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 3,2, 7,2 Hz, 1H), 7,55–7,44 (m, 3H), 7,44–7,38 (m, 1H), 5,55–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,21–4,94 (m, 2H), 4,89 (br t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,41–3,90 (m, 7H), 3,66–3,39 (m, 2H), 3,37–3,00 (m, 5H), 3,00–2,58 (m, 4H), 2,50–2,43 (m, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,11–1,98 (m, 1H), 1,90–1,73 (m, 3H).

Příklad 568



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl-4-[(3S)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl-2-methylsulfanyl-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7-karboxylátu (20,0 g, 46,6 mmol, 1,00 eq) a benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (13,3 g, 51,2 mmol, 1,10 eq) v DMAc (250 ml) byl přidán DIEA (18,1 g, 140 mmol, 24,3 ml, 3 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla zahřáta na teplotu 50 °C a míchána po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (3 × 500 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány

a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 1/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (23,0 g, 42,7 mmol, výtěžek 92 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 539.

Krok B: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (23,0 g, 42,7 mmol, 1,00 eq) v dioxanu (200 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 192 ml, 18,0 eq). Po 0,5 hodině míchání při teplotě 20 °C byla reakční směs přefiltrována a filtrační koláč byl rozpuštěn v ethylacetátu (200 ml). hodnota pH byla upravena na 8–9 nasyceným roztokem Na₂CO₃ a reakční směs byla následně zředěna vodou (20,0 ml). Separovaná vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Tento zbytek byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (16,1 g, 34,5 mmol, výtěžek 81 %, 94% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,42–7,33 (m, 5H), 5,25–5,12 (m, 2H), 4,66 (br s, 1H), 4,11–4,04 (m, 1H), 4,03–3,90 (m, 3H), 3,84 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 3,34–3,17 (m, 2H), 3,11 (td, *J* = 5,2, 10,4 Hz, 1H), 3,04–2,93 (m, 2H), 2,88–2,76 (m, 1H), 2,75–2,56 (m, 3H), 2,50 (s, 3H).

Krok C: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (16,1 g, 36,7 mmol, 1,00 eq) a 1-bromo-8-methyl-naftalenu (10,6 g, 47,7 mmol, 1,30 eq) v toluenu (350 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (6,72 g, 7,34 mmol, 0,20 eq), XantPhos (8,50 g, 14,7 mmol, 0,40 eq) a Cs₂CO₃ (35,9 g, 110 mmol, 3,00 eq). Směs byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána N₂. Po 8 hodinách míchání při teplotě 90 °C byla reakční směs zředěna vodou (1 × 100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 150 ml). Spojené organické

vrstvy byly promyty vodou (1 × 300 ml) a solným roztokem (1 × 300 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 100/1 až 2/1) a zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (15,3 g, 26,5 mmol, výtěžek 72 %) jako žlutá pevná látka.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,68–7,55 (m, 2H), 7,40–7,28 (m, 7H), 7,22 (s, 2H), 5,22–5,09 (m, 2H), 4,64 (br s, 1H), 4,27–4,14 (m, 1H), 4,05–3,84 (m, 2H), 3,83–3,68 (m, 1H), 3,55–3,30 (m, 2H), 3,18–3,03 (m, 3H), 3,01–2,79 (m, 5H), 2,78–2,50 (m, 3H), 2,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H).

Krok D: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (13,3 g, 23,0 mmol, 1,00 eq) v EtOAc (200 ml) byl přidán *m*-CPBA (4,67 g, 23,0 mmol, 85% čistota, 1,00 eq) při teplotě 0 °C v N₂. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 30 minut byla reakční směs zklidněna nasyceným Na₂S₂O₃ (100 ml) při teplotě 0 °C. Oddělená organická vrstva byla zředěna vodou (1 × 100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 0/1). Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (9,60 g, 15,3 mmol, výtěžek 67 %, 95% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, *M*+1]: 595.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,74–7,63 (m, 2H), 7,47–7,31 (m, 7H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,25–5,17 (m, 2H), 4,67 (br s, 1H), 4,48–4,21 (m, 2H), 4,10–3,88 (m, 2H), 3,66–3,46 (m, 2H), 3,42–3,04 (m, 4H), 3,02–2,83 (m, 6H), 2,81–2,60 (m, 1H), 2,81–2,60 (m, 3H).

Krok E: *tert*-butyl(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 841 μ mol, 1,00 eq) a *tert*-butyl(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (338 mg, 1,68 mmol, 2,00 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (242 mg, 2,52 mmol, 3,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 30 minut byla reakční směs zklidněna přidáním kyseliny chlorovodíkové (1M), 2 ml při teplotě 0 °C a vody (10 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (30 ml \times 1) a solným roztokem (30 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 0/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (330 mg, 473 μ mol, výtěžek 56 %) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,61 (m, 2H), 7,47–7,31 (m, 7H), 7,26–7,15 (m, 2H), 5,27–5,14 (m, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,42–4,17 (m, 3H), 4,07–3,73 (m, 3H), 3,58–3,29 (m, 5H), 3,25–2,88 (m, 8H), 2,86–2,51 (m, 3H), 2,03–1,76 (m, 4H), 1,44 (d, *J* = 4,8 Hz, 9H).

Krok F: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[[*(3S)*-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*-1-*tert*-butoxykarbonylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (330 mg, 473 μ mol, 1,00) v MeOH (15 ml) byl přidán NH₃•MeOH (15 ml, 20% čistota), Pd(OH)₂/C (80 mg, 20% čistota) v jedné dávce v N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[[*(3S)*-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (200 mg, 335 μ mol, výtěžek 71 %) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 598.

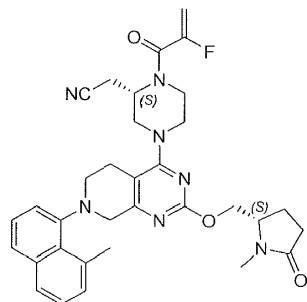
Krok G: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)]piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (190 mg, 318 μ mol, 1,00 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (42,9 mg, 477 μ mol, 1,50 eq) v DCM (15,0 ml) byl přidán DIEA (123 mg, 954 μ mol, 166 μ l, 3,00 eq) a HATU (181 mg, 477 μ mol, 1,50 eq) v jedné dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 30 minut byla reakční směs zředěna vodou (10 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 \times 10 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, DCM : MeOH = 50 : 1 až 5 : 1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)]piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (210 mg, 292 μ mol, výtěžek 92 %, 93% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 670.

Krok H: 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl(2*S*)-2-[[4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)]piperazin-1-yl]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (210 mg, 314 μ mol, 1,00 eq) v DCM (5,00 ml) byl přidán TFA (1,07 g, 9,41 mmol, 696 μ l, 30,0 eq) v jedné dávce při teplotě 20 °C v N₂. Po 30 minutách míchání při teplotě 20 °C byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 \times 30 mm \times 4 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 20 % – 50 %, 5 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*S*)-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (75,5 mg, 122 μ mol, výtěžek 39 %, 99,8% čistota, FA) jako bělavá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 570.

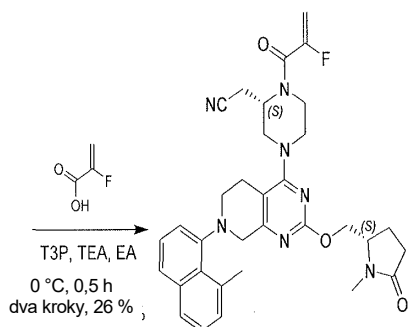
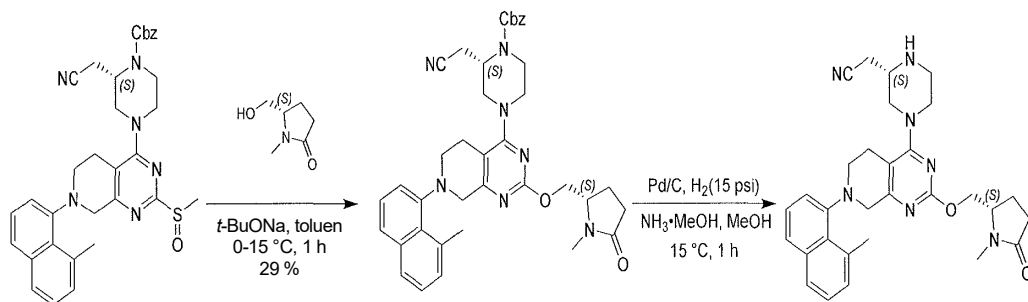
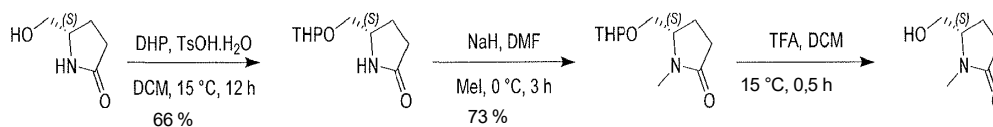
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,44–7,30 (m, 2H), 7,27–7,14 (m, 2H), 6,49–5,98 (m, 1H), 5,55–5,32 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz,

1H), 4,58–4,42 (m, 2H), 4,36–3,87 (m, 5H), 3,86–3,67 (m, 1H), 3,64–3,37 (m, 2H), 3,35–3,26 (m, 2H), 3,25–2,94 (m, 4H), 2,92–2,70 (m, 5H), 2,66–2,51 (m, 1H), 2,18–1,81 (m, 4H).

Příklad 569



2-[(2S)-2-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[(7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



(5S)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-on. Ke směsi (5S)-5-(hydroxymethyl)pyrrolidin-2-onu (5,00 g, 43,4 mmol, 1,00 eq) a DHP (3,65 g,

43,4 mmol, 3,97 ml, 1,00 eq) v DCM (80,0 ml) byl přidán TsOH.H₂O (826 mg, 4,34 mmol, 0,10 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla promyta solným roztokem (30,0 ml × 1), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a koncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 0 : 1). Byla získána sloučenina (5S)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-on (5,70 g, 28,6 mmol, výtěžek 66 %) ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 6,36–6,01 (m, 1H), 4,66–4,47 (m, 1H), 3,92–3,71 (m, 2,5H), 3,64–3,43 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 8,0, 9,6 Hz, 0,5H), 2,42–2,10 (m, 3H), 1,86–1,64 (m, 3H), 1,62–1,48 (m, 4H).

(5S)-1-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-on. Ke směsi (5S)-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-onu (5,60 g, 28,1 mmol, 1,00 eq) v DMF (60,0 ml) byl přidán NaH (1,35 g, 33,7 mmol, čistota 60 %, 1,20 eq) po částech při teplotě -40 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 minut, poté byl přidán CH₃I (6,58 g, 46,4 mmol, 2,89 ml, 1,65 eq) a směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného vodného roztoku NaHSO₃ (30,0 ml) a extrahována EA (3 × 50,0 ml). Spojená organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována do sucha. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10/1 až 0/1). Byla získána sloučenina (5S)-1-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-on (4,40 g, 20,6 mmol, výtěžek 73 %) ve formě žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 4,59 (td, J = 3,2, 13,6 Hz, 1H), 3,93–3,73 (m, 2H), 3,63–3,71 (m, 1H), 3,57–3,44 (m, 2H), 2,88 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,54–2,40 (m, 1H), 2,38–2,24 (m, 1H), 2,07–2,20 (m, 1H), 1,93–1,53 (m, 7H).

(5S)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-on. Ke směsi (5S)-1-methyl-5-(tetrahydropyran-2-yloxymethyl)pyrrolidin-2-on (2,20 g, 10,3 mmol, 1,00 eq) v DCM (20,0 ml) byl přidán TFA (23,5 g, 206 mmol, 15,3 ml, 20,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Byla získána sloučenina (5S)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-on (2,60 g, surový) ve formě červeného oleje.

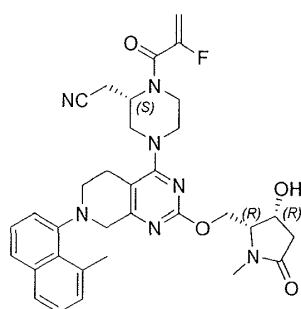
Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi (5S)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-pyrrolidin-2-onu (543 mg, 4,20 mmol, 5,00 eq) v THF (30,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (808 mg, 8,41 mmol, 10,0 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 min, poté byl přidán benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (500 mg, 841 μmol, 1,00 eq), směs byla zahřáta na teplotu 15 °C a míchána 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (50 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a koncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (10,0 ml) a extrahovány ethylacetátem (50,0 ml × 2). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (162 mg, 243 μmol, výtěžek 29 %, 99% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 660.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 197 μmol, 1,00 eq) v MeOH (2,00 ml) byl přidán NH₃•MeOH (1,00 ml, 20% čistota) a Pd/C (35,0 mg, 10% čistota). Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (70,0 mg, surový) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 526.

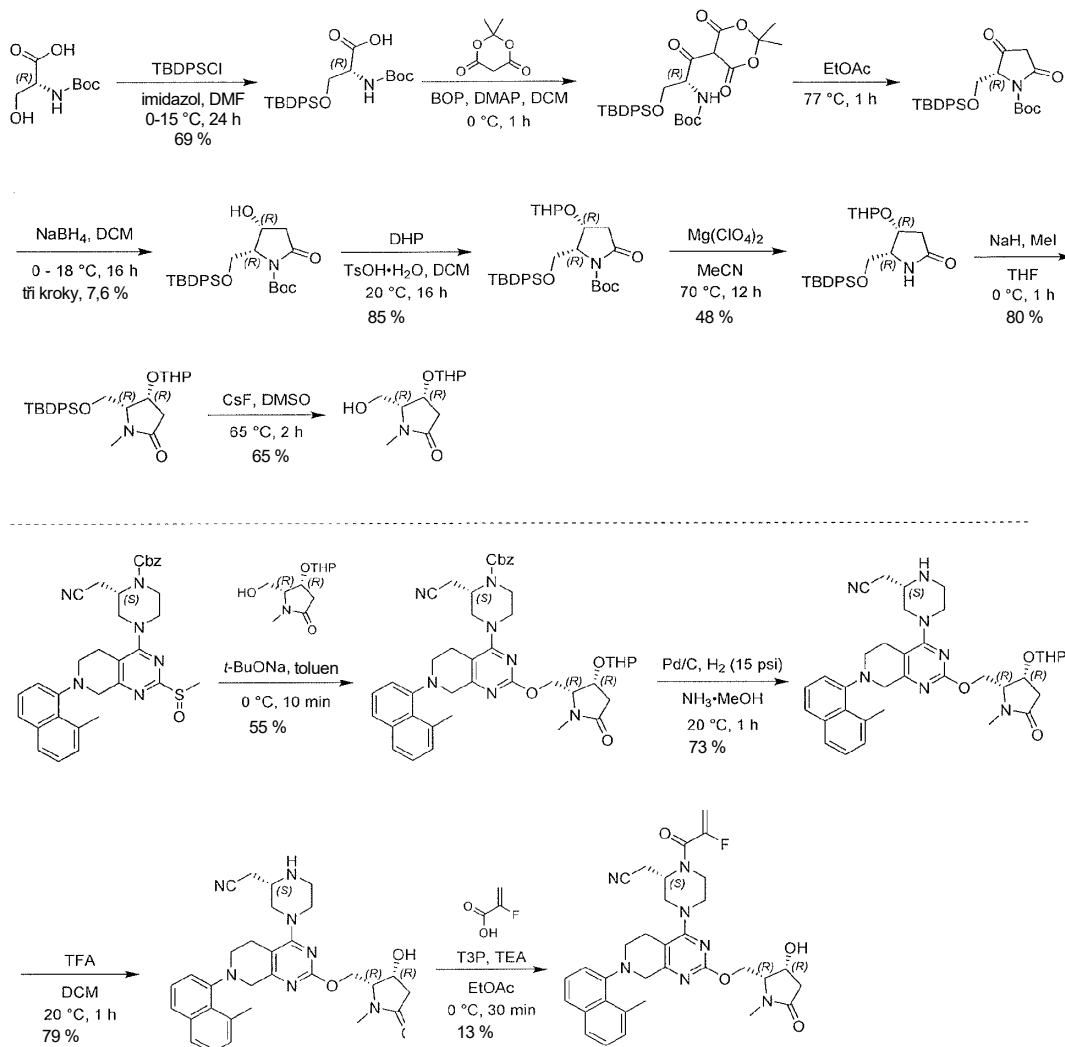
Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60,0 mg, 114 μ mol, 1,00 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (20,6 mg, 228 μ mol, 2,00 eq) v EA (1,00 ml) byl přidán TEA (92,4 mg, 913 μ mol, 127 μ l, 8,00 eq), T₃P (218 mg, 342 μ mol, 204 μ l, 50% čistota, 3,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po 30 minutách míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (10,0 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (10,0 ml \times 1) a solným roztokem (10,0 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 42 % – 72 %, 10 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (26,8 mg, 43,9 μ mol, výtěžek ve dvou krocích 26 %, 98% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 598.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,73–7,62 (m, 2H), 7,46–7,38 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,55–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,08–4,63 (m, 1H), 4,53–4,39 (m, 1H), 4,37–4,26 (m, 1H), 4,25–4,00 (m, 3H), 3,97–3,71 (m, 3H), 3,59–3,35 (m, 2H), 3,29–2,98 (m, 4H), 2,91 (d, J = 5,6 Hz, 8H), 2,69–2,58 (m, 1H), 2,57–2,45 (m, 1H), 2,42–2,29 (m, 1H), 2,28–2,14 (m, 1H), 2,06–1,91 (m, 1H).

Příklad 570



2-[(2S)-1-(2-fluorprop-2-enyl)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Kyselina (2R)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-3-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxypropanová. K roztoku kyseliny (2R)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-3-hydroxypropanové (27 g, 132 mmol, 1 eq) v DMF (270 ml) byl přidán imidazol (45,4 g, 667 mmol, 5,07 eq) při teplotě 0 °C v dusíku. Poté, co se roztok stal čirým, byl přidán TBDPSCI (90,4 g, 329 mmol, 84,5 ml, 2,5 eq). Reakce byla zahřata na teplotu 15 °C. Po 24 hodinách míchání při teplotě 15 °C byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu, zředěna etherem (250 ml) a přelita do nasycené NaCl (100 ml). Oddělená organická vrstva byla promyta směsí 10% HCl (25 ml) a nasyceného NaCl (50 ml), vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl zředěn acetonitrilem a poté se vytvořila bílý precipitát. Precipitát byl přefiltrován a filtrační koláč byl vysušen ve

vakuu za vzniku kyseliny (2*R*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-3-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-propanové (45 g, 90 mmol, výtěžek 69 %, 89% čistota) jako bílé pevné látky.

tert-butyl *N*-[1*R*]-1-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-oxo-ethyl]karbamát. K míchanému roztoku kyseliny (2*R*)-2-(*tert*-butoxykarbonylamino)-3-[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxy-propanové (24 g, 54,1 mmol, 1 eq) v DCM (400 ml) při teplotě 0 °C byl přidán 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion (8,19 g, 56,8 mmol, 1,05 eq) a DMAP (16,0 g, 131 mmol, 2,42 eq), následovaný BOP (25,1 g, 56,8 mmol, 1,05 eq) v malých dávkách. Směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Při dokončení byla směs promyta 1N KHSO₄ (2 × 360 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu při teplotě místnosti za vzniku *tert*-butyl-*N*-[(1-*R*)-1-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-oxo-ethyl]karbamátu (35 g, surový) jako žlutého oleje, který byl použit přímo v dalším kroku bez dalšího čištění.

tert-butyl(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-karboxylát. *tert*-butyl-*N*-[(1-*R*)-1-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-2-(2,2-dimethyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)-2-oxo-ethyl]karbamát (35 g, 61,43 mmol, 1 eq) byl podroben zpětnému toku v EtOAc (600 ml) při teplotě 77 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-karboxylátu (30 g, surový) jako žlutého oleje, který byl bez dalšího čištění použit přímo v dalším kroku.

tert-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-1-karboxylát. *tert*-butyl(2*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3,5-dioxo-pyrrolidin-1-karboxylát (30 g, 64,2 mmol, 1 eq) byl rozpuštěn v DCM (480 ml) při teplotě 0 °C a následován v malých dávkách NaBH₄ (3,78 g, 99,9 mmol, 1,56 eq). Suspenze byla míchána při teplotě 18 °C po dobu 16 hodin. Při dokončení byla reakční směs přelita do vody (300 ml) a míchána, dokud nezůstala žádná pevná látka. Oddělená organická vrstva byla promyta vodou (150 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 10/1 až 2/1), po níž následovalo přečištění na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN

a poté extrahovány DCM (2 × 50 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-1-karboxylátu (2,13 g, 3,99 mmol, výtěžek ve třech krocích 7,6 %, čistota 88 %) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 7,72 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 2H), 7,59 (dd, *J* = 1,2, 8,0 Hz, 2H), 7,47–7,39 (m, 6H), 5,67 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,57–4,46 (m, 1H), 4,09–3,97 (m, 2H), 3,83 (dd, *J* = 2,8, 10,0 Hz, 1H), 2,75–2,65 (m, 1H), 2,62–2,53 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 0,93 (s, 9H).

tert-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-3-hydroxy-5-oxo-pyrrolidin-1-karboxylátu (2,55 g, 5,43 mmol, 1 eq) v DCM (50 ml) byl přidán DHP (913 mg, 10,9 mmol, 993 μl, 2 eq), následovaný TsOH•H₂O (103 mg, 543 μmol, 0,1 eq) při teplotě 20 °C. Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10 ml), zředěna vodou (5 ml) a extrahována DCM (2 × 40 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn silikagelovou chromatografií (PE/EtOAc 15/1 až 7/1) za vzniku *tert*-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-1-karboxylátu (2,62 g, 4,64 mmol, výtěžek 85 %, 98% čistota) jako žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,75 (td, *J* = 1,2, 7,6 Hz, 2H), 7,66 (td, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 2H), 7,47–7,34 (m, 6H), 4,75–4,68 (m, 1H), 4,63–4,51 (m, 1H), 4,20–4,17 (m, 1H), 3,99–3,88 (m, 2H), 3,87–3,74 (m, 1H), 3,60–3,50 (m, 1H), 3,23–3,01 (m, 1H), 2,76 (ddd, *J* = 8,8, 10,4, 16,8 Hz, 1H), 2,01–1,80 (m, 2H), 1,79–1,62 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,02 (d, *J* = 8,0 Hz, 9H).

(4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-on. K roztoku *tert*-butyl(2*R*,3*R*)-2-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-1-karboxylátu (2,62 g, 4,73 mmol, 1 eq) v MeCN (50 ml) byl přidán Mg(ClO₄)₂ (211 mg, 946 μmol, 95,6 μl, 0,2 eq). Směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 12 hodin. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu

„flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-on (1,14 g, 2,29 mmol, výtěžek 48 %, 91% čistota) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 454.

(4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-on. K roztoku (4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-onu (0,95 g, 2,09 mmol, 1 eq) v THF (20 ml) byl přidán NaH (168 mg, 4,19 mmol, 60% čistota v minerálním oleji, 2 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, poté byl přidán CH₃I (594 mg, 4,19 mmol, 261 ul, 2 eq). Po další 0,5 hodině míchání při teplotě 0 °C byla směs zklidněna vodou (10 ml) a extrahována EtOAc (2 × 30 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-onu (820 mg, 1,67 mmol, výtěžek 80 %, 95% čistota) jako hnědého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,75–7,70 (m, 2H), 7,70–7,65 (m, 2H), 7,48–7,36 (m, 6H), 4,68–4,60 (m, 1H), 4,59–4,48 (m, 1H), 4,07–3,77 (m, 2H), 3,77–3,66 (m, 1H), 3,65–3,56 (m, 1H), 3,55–3,40 (m, 1H), 2,89–2,79 (m, 3H), 2,79–2,53 (m, 2H), 1,90–1,69 (m, 2H), 1,68–1,53 (m, 4H), 1,09–1,03 (m, 9H).

(4*R*,5*R*)-5-(Hydroxymethyl)-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-on. K roztoku (4*R*,5*R*)-5-[[*tert*-butyl(difenyl)silyl]oxymethyl]-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-on (1,07 g, 2,29 mmol, 1 eq) v DMSO (10 ml) byl přidán CsF (1,04 g, 6,86 mmol, 253 μl, 3 eq). Směs byla míchána při teplotě 65 °C po dobu 2 hodin. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 50/1 až 5/1) za vzniku (4*R*,5*R*)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-onu (380 mg, 1,49 mmol, výtěžek 65 %, 90% čistota) jako žlutého oleje.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 4,80–4,52 (m, 2H), 3,98–3,81 (m, 3H), 3,72–3,61 (m, 1H), 3,60–3,48 (m, 1H), 2,87 (d, *J* = 9,6 Hz, 3H), 2,67 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,60–2,46 (m, 1H), 1,86–1,74 (m, 2H), 1,67–1,51 (m, 4H).

Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 471 μ mol, 1 eq) a (4R,5R)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-onu (140 mg, 612 μ mol, 1,3 eq) v toluenu (6 ml) byl přidán *t*-BuONa (90,5 mg, 942 μ mol, 2 eq) při teplotě 0 °C. Po 10 minutách míchání při teplotě 0 °C byla směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována EtOAc (2 \times 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 \times 20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 258 μ mol, výtěžek 55 %, 98% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 760.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,74–7,63 (m, 2H), 7,47–7,31 (m, 7H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,84–4,43 (m, 5H), 4,30–3,70 (m, 8H), 3,59–3,34 (m, 3H), 3,25–2,98 (m, 4H), 2,96–2,90 (m, 6H), 2,81–2,56 (m, 4H), 1,83–1,63 (m, 2H), 1,60–1,47 (m, 4H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 197 μ mol, 1 eq) v MeOH (3 ml) byl přidán NH₃/MeOH (3 ml, 20% čistota) a Pd/C (75 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-

yl]acetonitrilu (100 mg, 144 μ mol, výtěžek 73 %, 90% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 626.

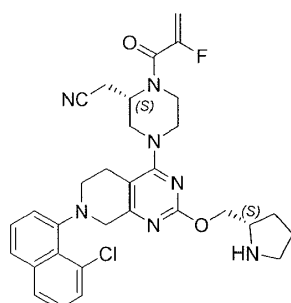
Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[[(2R,3R)-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 160 μ mol, 1 eq) v DCM (100 μ l) byl přidán TFA (273 mg, 2,40 mmol, 177 μ l, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna DCM (5 ml) a alkalizována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na pH = 8. Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (3 \times 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad MgSO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80 mg, 126 μ mol, výtěžek 79 %, 85% čistota) jako žlutého oleje, který byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění.

Krok D: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80 mg, 148 μ mol, 1 eq), TEA (44,8 mg, 443 μ mol, 61,7 μ l, 3 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (26,6 mg, 295 μ mol, 2 eq) v EA (3 ml) byl přidán T3P (141 mg, 222 μ mol, 132 μ l, 50% čistota v EtOAc, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (5 ml) a extrahována EtOAc (2 \times 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 1/0 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 34 % – 64 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

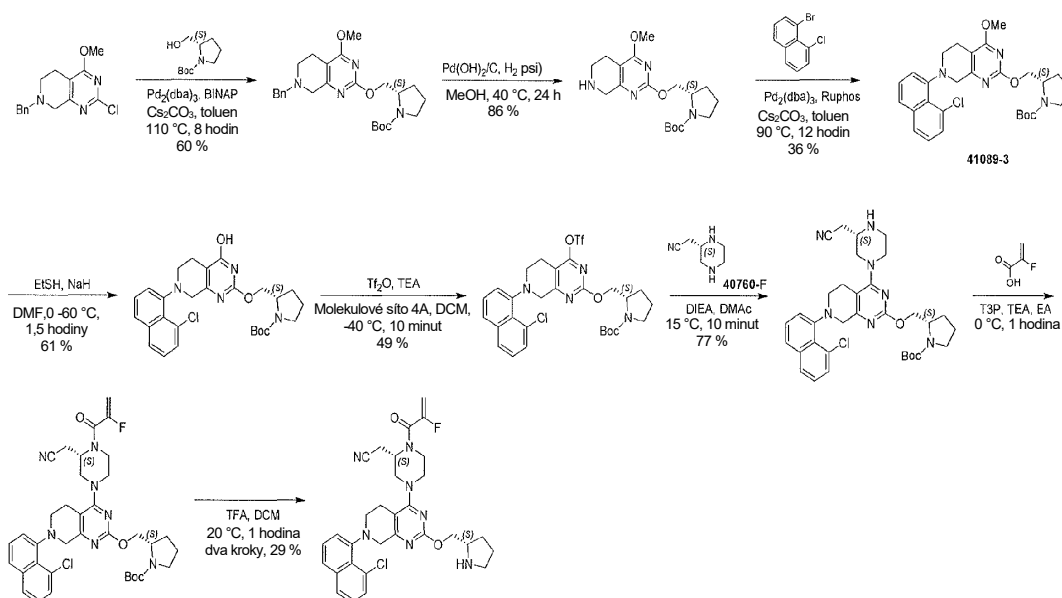
yl]piperazin-2-yl]acetonitril (11,8 mg, 19,1 μ mol, výtěžek 13 %, 99,3% čistota) jako bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 614.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69–7,63 (m, 1H), 7,41 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,19 (m, 2H), 5,55–5,33 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 5,6, 12,0 Hz, 1H), 4,79 (dd, J = 5,6, 12,0 Hz, 1H), 4,63–4,49 (m, 2H), 4,39–3,94 (m, 3H), 3,89–3,77 (m, 2H), 3,76–3,63 (m, 1H), 3,61–3,44 (m, 2H), 3,38–2,99 (m, 4H), 2,91 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 2,89–2,70 (m, 2H), 2,70–2,55 (m, 2H), 2,46 (dt, J = 5,2, 16,0 Hz, 1H).

Příklad 571



2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl) oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku 7-benzyl-2-chloro-4-

methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidinu (4,00 g, 13,8 mmol, 1,00 eq) a *tert*-butyl(2*S*)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (5,56 g, 27,6 mmol, 2,00 eq) v toluenu (80,0 ml) byl přidán BINAP (1,72 g, 2,76 mmol, 0,20 eq), Pd(OAc)₂ (310 mg, 1,38 mmol, 0,10 eq) a Cs₂CO₃ (13,5 g, 41 mmol, 3,00 eq). Směs byla míchána při teplotě 110 °C po dobu 8 hodin. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl zředěn H₂O (200 ml) a ethylacetátem (200 ml). Směs byla okyselena na pH~3 vodnou HCl (2*N*). Vodná fáze byla oddělena a extrahována ethylacetátem (3 × 200 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=20/1 až 1/1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (3,80 g, 8,26 mmol, výtěžek 60 %, 99% čistota) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 455.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,37–7,27 (m, 5H), 4,50–4,35 (m, 1H), 4,25–4,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,43–3,33 (m, 2H), 2,76–2,72 (m, 2H), 2,62–2,57 (m, 2H), 2,04–1,90 (m, 3H), 1,85–1,76 (m, 1H), 1,61–1,54 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl(2*S*)-2-[(4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[(7-benzyl-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (3,80 g, 8,36 mmol, 1,00 eq) v metanolu (100 ml) byl přidán Pd(OH)₂/C (1,00 g, 10,3 mmol, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla třikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (45 psi) při teplotě 40 °C po dobu 24 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-[(4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (2,70 g, 7,17 mmol, výtěžek 86 %, 97% čistota) jako žlutý olej a použita v dalším kroku bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 365.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 4,54–4,35 (m, 1H), 4,25–4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,43–3,33 (m, 2H), 3,13–3,04 (m, 2H), 2,56–2,46 (m, 2H), 2,10–1,93 (m, 3H), 1,87–1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Krok C: *tert*-butyl(2*S*)-2-[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[(4-methoxy-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl)oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (2,5 g, 6,86 mmol, 1,0 eq) a 1-bromo-8-chloro-naftalenu (3,31 g, 13,7 mmol, 2,0 eq) v toluenu (50 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (1,26 g, 1,37 mmol, 0,2 eq), Cs₂CO₃ (5,59 g, 17,2 mmol, 2,5 eq) a RuPhos (1,28 g, 2,74 mmol, 0,4 eq), reakční směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 12 hodin v N₂. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována přes celit a filtrát byl promyt nasyceným solným roztokem (1 × 80 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10/1 až 3/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (1,3 g, 2,46 mmol, výtěžek 36 %, 99% čistota) jako světle žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 525.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,60–4,37 (m, 1H), 4,34–4,16 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,87 (br d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,63–3,57 (m, 1H), 3,45–3,30 (m, 2H), 3,21–3,10 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,62 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 2,07–1,79 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

Krok D: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku NaH (168 mg, 4,19 mmol, 60% čistota, 2,0 eq) v DMF (15 ml) byl přidán EtSH (391 mg, 6,29 mmol, 465 μl, 3,0 eq) v dávkách při teplotě 15 °C. Po míchání po dobu 0,5 hodiny byl ke směsi přidán roztok *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-methoxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (1,1 g, 2,10 mmol, 1,0 eq) v DMF (7,0 ml), poté byla reakční směs míchána při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přelita do ledové vody (10 ml), poté byla směs upravena vodným roztokem 1N HCl na pH 7–8, směs byla přefiltrována, filtrační koláč byl rozpuštěn dichlormetanem (10 ml), promyt nasyceným solným roztokem (2 × 15 ml), vysušen nad Na₂SO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát=3/1 až ethylacetát : metanol = 10 : 1) za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-

hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (670 mg, 1,28 mmol, výtěžek 61 %, 98% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 511.

Krok E: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (640 mg, 1,25 mmol, 1,0 *eq*) v DCM (10 ml) byl přidán TEA (380 mg, 3,76 mmol, 523 μ l, 3,0 *eq*), molekulová síta 4A (500 mg) a Tf₂O (530 mg, 1,88 mmol, 310 μ l, 1,5 *eq*) při teplotě -40 °C a reakční směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla v dávkách přidána voda (10 ml) při teplotě -40 °C, poté byla reakční směs zahřívána na teplotu 15 °C a organická vrstva byla oddělena a promyta nasyceným solným roztokem (1 \times 10 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 10/1 až 3/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (400 mg, 616 μ mol, výtěžek 49 %, 99% čistota) jako světle žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 643.

Krok F: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(trifluoromethylsulfonyloxy)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (400 mg, 622 μ mol, 1,0 *eq*) v DMAC (4,0 ml) byl přidán 2-[(2*S*)-piperazin-2-yl]acetonitril (86,5 mg, 622 μ mol, 1,0 *eq*) a DIEA (161 mg, 1,24 mol, 217 μ l, 2,0 *eq*), reakční směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 10 minut. Po dokončení byla reakční směs přelita do ledové vody (10 ml), vysrážená pevná látka byla přefiltrována, rozpuštěna ethylacetátem (15 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným solným roztokem (2 \times 15 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází (podmínky 0,1% FA, 20–30% MeCN ve vodě), získaný produkt byl upraven pevným NaHCO₃ na pH = 8, poté byl zkoncentrován, vodný roztok byl extrahován ethylacetátem (2 \times 15 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným

solným roztokem (1 × 20 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (300 mg, 480 μmol, výtěžek 77%, 99% čistota) ve formě světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 618.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,47–7,42 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (br t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 4,71–4,31 (m, 2H), 4,29–4,06 (m, 3H), 3,95–3,69 (m, 2H), 3,63–3,28 (m, 4H), 3,26–2,82 (m, 7H), 2,72–2,46 (m, 3H), 2,02–1,79 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

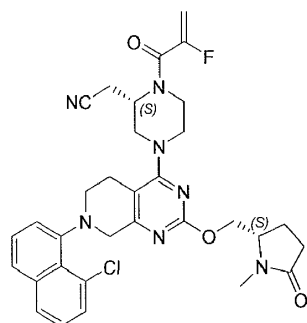
Krok G: *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (100 mg, 162 μmol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (29,1 mg, 324 μmol, 2,0 eq) v ethylacetátu (1,5 ml) byl přidán TEA (131 mg, 1,29 mmol, 180 μl, 8,0 eq) a T3P (309 mg, 485 μmol, 289 μl, 50% čistota, 3,0 eq) v dávkách při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (10 ml), poté byla organická vrstva oddělena, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (zásaditý Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 3/1 až 1/1). Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylát (110 mg, surový) jako světle žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 690.

Krok H: 2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-((*S*)-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-[[7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(3*S*)-3-(kyanomethyl)-4-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-2-yl]oxymethyl]pyrrolidin-1-karboxylátu (90,0 mg, 130,40 μmol, 1,0 eq) v dichlormetanu (0,5 ml) byl přidán TFA (770 mg, 6,75 mmol, 0,5 ml, 51,8 eq) a reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla

reakční směs zkoncentrována, rozpuštěna v ethylacetátu (10 ml), promyta nasyceným vodným roztokem Na₂CO₃ (1 × 10 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát : metanol = 10 : 1), následně přečištěn prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 µm; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 20 % – 50 %, 10 min), získaný produkt byl zkoncentrován a lyofilizován. Byla získána sloučenina z názvu 2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-((S)-pyrrolidin-2-ylmethoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (24,7 mg, 38,1 µmol, výtěžek 29 %, 98% čistota, FA) ve formě bělavé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 590.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,56–7,49 (m, 1H), 7,54–7,50 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 5,53–5,32 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,89–4,52 (m, 1H), 4,64–4,45 (m, 2H), 4,42–4,23 (m, 2H), 4,17–3,92 (m, 4H), 3,89–3,78 (m, 2H), 3,51–3,42 (m, 1H), 3,35–3,05 (m, 5H), 2,95–2,73 (m, 2H), 2,62–2,51 (m, 1H), 2,21–1,84 (m, 4H).

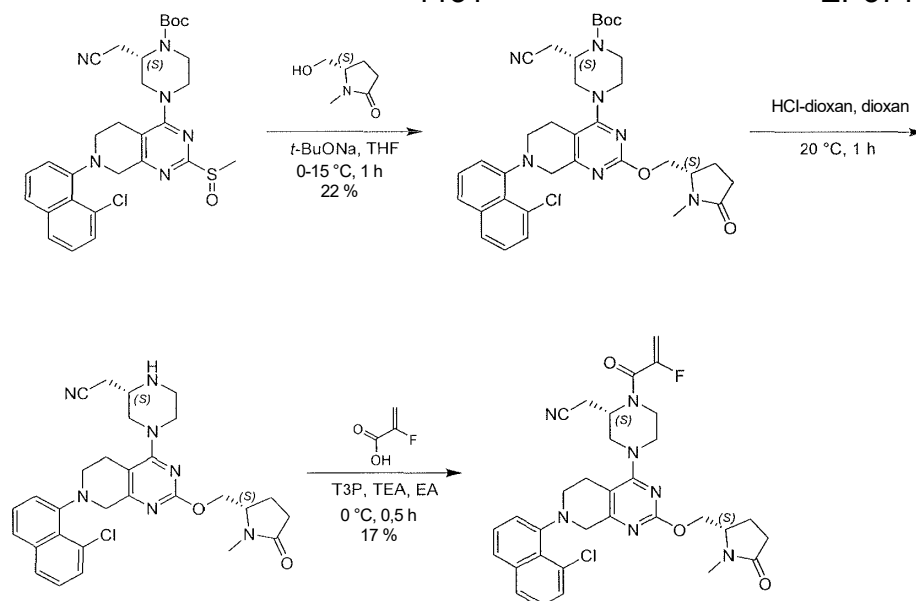
Příklad 572



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril

1131

EP3710439 B1



Krok A: terc-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi (5S)-5-(hydroxymethyl)-1-methylpyrrolidin-2-on (556 mg, 4,30 mmol, 5,00 eq) v THF (20,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (827 mg, 8,60 mmol, 10,0 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut, poté byl přidán *terc*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (500 mg, 860 μmol, 1,00 eq). Směs byla zahřáta na teplotu 15 °C a míchána po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (50,0 ml), promyta vodou (30 ml × 2), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% TFA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (10,0 ml) a extrahovány ethylacetátem (50,0 ml × 3). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina *terc*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (125 mg, 193 μmol, výtěžek 22 %) ve formě žluté pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 0,8, 7,2 Hz, 1H), 7,45 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,37–7,28 (m,

1H), 7,23 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,70–4,31 (m, 3H), 4,10–3,82 (m, 4H), 3,65–3,51 (m, 1H), 3,46–2,99 (m, 5H), 2,98–2,82 (m, 3H), 2,79–2,37 (m, 5H), 2,22 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 1,93–1,59 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

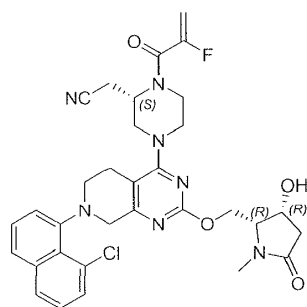
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2- [[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 155 μ mol, 1,00 eq) v dioxanu (1,50 ml) byl přidán HCl/dioxan (4 M, 967 μ l, 25,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl rozpuštěn ethylacetátem (10,0 ml) a alkalizován na hodnotu pH = 8 nasyceným roztokem NaHCO₃ (3,00 ml) a extrahován ethylacetátem (5,00 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10,0 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (80,0 mg, surový) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 546.

Krok C: 2-((2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60,0 mg, 110 μ mol, 1,00 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (19,8 mg, 220 μ mol, 2,00 eq) v EA (1 ml) byl přidán TEA (89,0 mg, 879 μ mol, 122 μ l, 8,00 eq), T₃P (210 mg, 330 μ mol, 196 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 3,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po 30 minutách míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována ethylacetátem (10 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (10 ml \times 1) a solným roztokem (10 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 \times 25 mm \times 5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 35 % – 65 %, 10 min). Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-

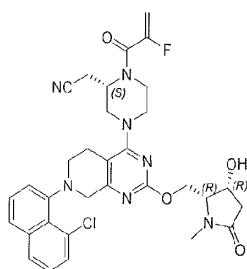
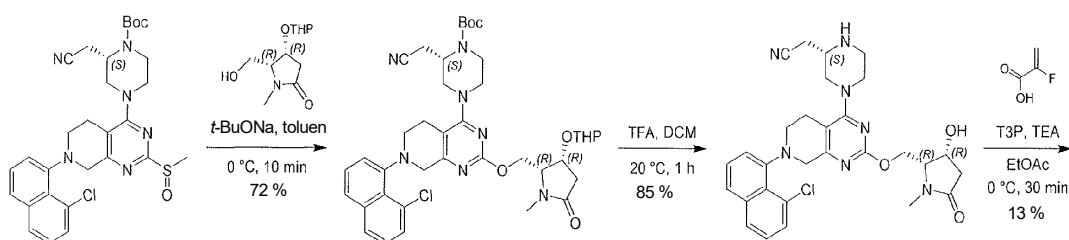
naftyl)-2-[[*(2S)*-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (11,3 mg, 18,2 umol, výtěžek 17 %, 99% čistota) jako bílá pevná látka LCMS [ESI, M+1]: 618.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,46 (td, J = 8,0, 10,4 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,20 (m, 1H), 5,52–5,34 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,52–4,31 (m, 3H), 4,27–3,77 (m, 5H), 3,61 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,46 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,36–2,94 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,90–2,79 (m, 1H), 2,64–2,48 (m, 2H), 2,41–2,31 (m, 1H), 2,28–2,17 (m, 1H), 2,05–1,95 (m, 1H).

Příklad 573



2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,3R)*-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,3R)*-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 482 μ mol, 1 eq) a (4*R,5R*)-5-(hydroxymethyl)-1-methyl-4-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-onu (144 mg, 626 μ mol, 1,3 eq) v toluenu (6 ml) byl přidán *t*-BuONa (92,6 mg, 964 μ mol, 2 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Při dokončení byla směs zředěna vodou (5 ml) a extrahována EtOAc (2 × 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 × 20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,3R)*-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (280 mg, 345 μ mol, výtěžek 72 %, 92% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 746.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,76 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,66–7,57 (m, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50–7,41 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 4,88–4,69 (m, 1H), 4,68–4,47 (m, 4H), 4,46–4,35 (m, 1H), 4,11–3,74 (m, 6H), 3,65–3,48 (m, 2H), 3,44–2,99 (m, 5H), 2,96 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 3H), 2,91–2,51 (m, 5H), 1,81–1,64 (m, 2H), 1,52 (s, 13H).

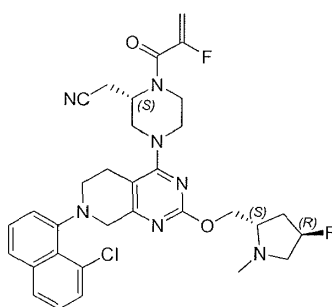
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,3R)*-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R,3R)*-1-methyl-5-oxo-3-tetrahydropyran-2-yloxy-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 268 μ mol, 1 eq) v DCM (0,15 ml) byl přidán TFA (458 mg, 4,02 mmol, 298 μ l, 15 eq). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna DCM (5 ml) a alkalizována nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na pH = 8. Separovaná vodná fáze byla extrahována pomocí EtOAc (5 × 5 ml). Spojené

organické vrstvy byly vysušeny nad MgSO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 230 μmol, výtěžek 86 %, 86% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 562.

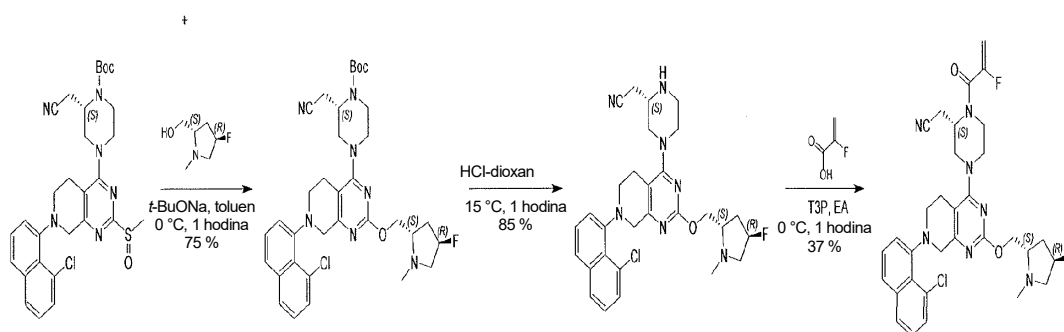
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 267 umol, 1 eq), TEA (81,0 mg, 801 umol, 111 ul, 3 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (48,1 mg, 534 umol, 2 eq) v EtOAc (4 ml) byl přidán T3P (255 mg, 400 umol, 238 ul, 50% čistota v EtOAc, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (5 ml) a extrahována EtOAc (2 × 10 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 1/0 až 20/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 33 % – 63 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,3R)-3-hydroxy-1-methyl-5-oxo-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-SH-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (22,0 mg, 34,5 umol, výtěžek 13 %, 99,6% čistota), která byla získána jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 634.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (dd, *J* = 4,4, 8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 6,0, 8,0 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,21 (m, 1H), 5,54–5,33 (m, 1H), 5,27 (dd, *J* = 2,8, 17,2 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 1,6, 12,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 4,64–4,48 (m, 2H), 4,47–3,94 (m, 4H), 3,91–3,65 (m, 3H), 3,64–3,43 (m, 2H), 3,37–2,98 (m, 4H), 2,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 2,89–2,76 (m, 1H), 2,70–2,53 (m, 2H), 2,46 (dt, *J* = 5,2, 16,4 Hz, 1H).

Příklad 574



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi [(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanolu (275 mg, 2,06 mmol, 2,0 eq) v toluenu (12,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (198 mg, 2,06 mmol, 2,0 eq) po částech při teplotě 0 °C, po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny byl přidán *tert*-butyl-(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (600 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq) a směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (15,0 ml), výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (2 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (podmínky C18, 0,1% TFA ve vodě, 30–50% MeCN), získaný produkt byl upraven pevným NaHCO₃ na pH = 8, poté byl zkoncentrován, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 × 15 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným solným roztokem (20,0 ml), poté vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán

produkt *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (510 mg, 769 μ mol, výtěžek 75 %, 98% čistota) ve formě světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 650.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,80–7,72 (m, 1H), 7,62 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,56–7,50 (m, 1H), 7,46–7,40 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 5,29–5,07 (m, 1H), 4,65–4,57 (m, 1H), 4,50–4,34 (m, 2H), 4,30–4,17 (m, 1H), 4,06–3,76 (m, 3H), 3,65–3,47 (m, 2H), 3,41–2,86 (m, 7H), 2,84–2,45 (m, 7H), 2,40–2,24 (m, 1H), 2,04–1,86 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

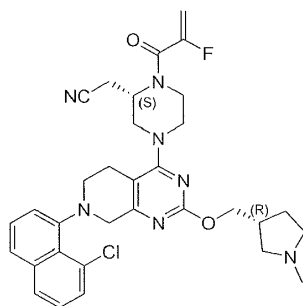
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 769 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (5,0 ml) byla přidána 4N HCl•dioxan (5,0 ml), reakční směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs přefiltrována a pevná látka byla rozpuštěna dichlormetanem (15,0 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným solným roztokem (1 \times 15 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (360 mg, 635 μ mol, výtěžek 85 %, 97% čistota) jako světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 550.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (120 mg, 218 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (39,3 mg, 436 μ mol, 2,0 eq) v ethylacetátu (1,2 ml) byl přidán TEA (177 mg, 1,75 mmol, 243 μ l, 8,0 eq) a T3P (416 mg, 654 μ mol, 389 μ l, 50% čistota, 3,0 eq) při teplotě 0 °C, reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byl k reakční směsi přidán nasycený solný roztok (10,0 ml), poté byla reakční směs extrahována ethylacetátem (2 \times 10 ml), spojená organická vrstva byla

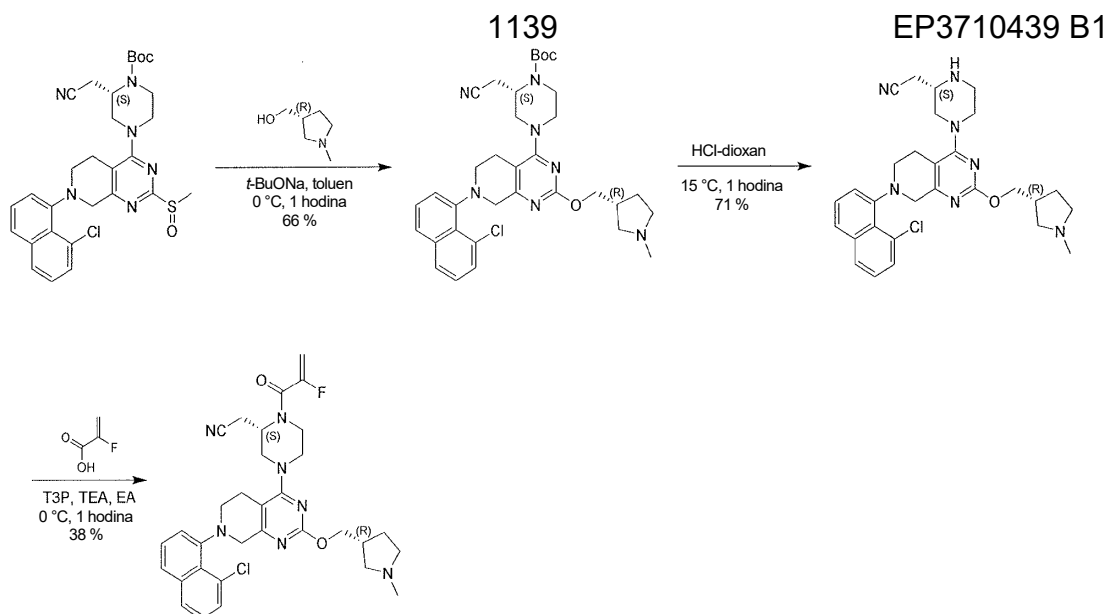
vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (zásaditý Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát/metanol = 20/1), surový produkt byl následně přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5μ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 45 % – 75 %, 10 min]; B%: 45 % – 75 %, 10 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (50,9 mg, 81,0 μmol, výtěžek 37 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 622.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,41 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 5,55–5,33 (m, 1H), 5,30–5,07 (m, 2H), 5,01–4,66 (m, 1H), 4,53–4,35 (m, 2H), 4,29–3,98 (m, 3H), 3,96–3,78 (m, 2H), 3,73–3,33 (m, 3H), 3,32–2,98 (m, 5H), 2,94–2,71 (m, 2H), 2,68–2,53 (m, 2H), 2,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,39–2,23 (m, 1H), 2,08–1,87 (m, 1H).

Příklad 575



2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(3R)*]-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metanolu (297 mg, 2,58 mmol, 2,50 eq) v toluenu (6,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (198 mg, 2,06 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Poté byl k výše uvedené kapalině přidán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (600 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq). Po přidání byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu další 0,5 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (20,0 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku sloučeniny *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (430 mg, 680 μmol, výtěžek 66 %) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48–7,39 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26–7,15 (m, 1H), 4,67–4,55 (m, 1H), 4,50–4,35 (m, 1H), 4,27–4,17 (m, 2H), 4,08–3,75 (m, 4H), 3,65–3,50 (m, 1H), 3,39–3,02 (m, 5H), 3,00–2,86 (m, 1H), 2,81–2,64 (m, 4H), 2,62–2,46 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,15–2,05 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

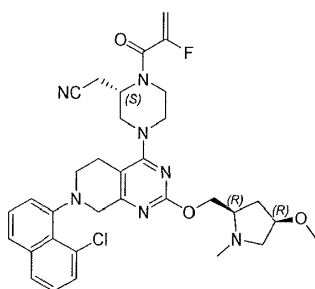
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 632 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (2,0 ml) byla přidána HCl•dioxan (4,0 M, 2,0 ml, 12,6 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována. Zbytek byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10,0 ml) na pH~7 a poté extrahován ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (240 mg, 451 μ mol, výtěžek 71 %) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 532.

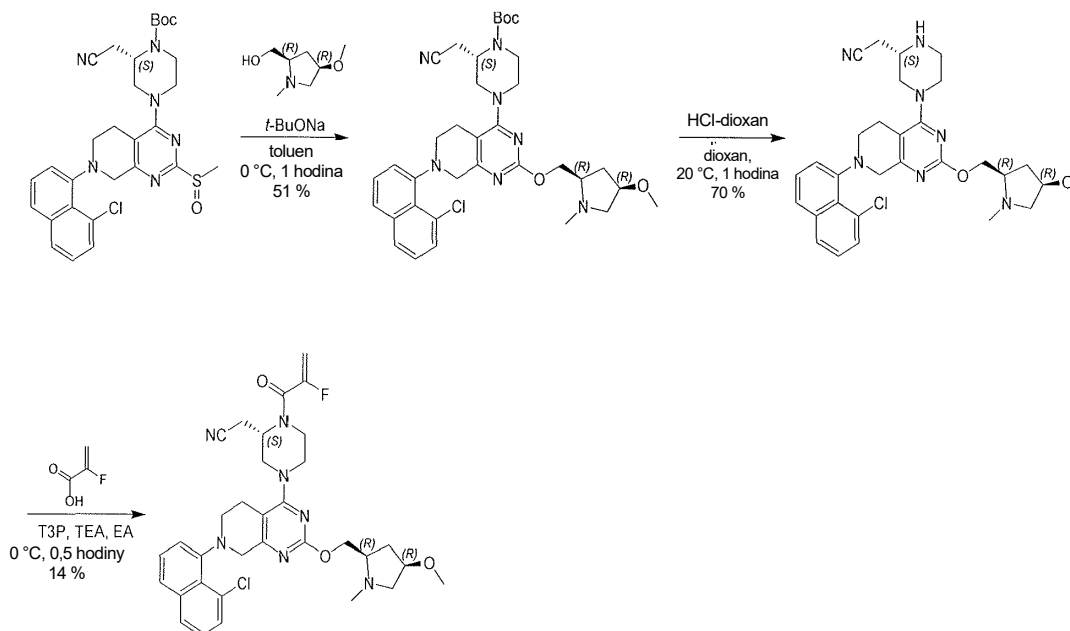
Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80,0 mg, 150 μ mol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (27,1 mg, 301 μ mol, 2,0 eq) a TEA (122 mg, 1,20 mmol, 167 μ l, 8,0 eq) v ethylacetátu (2,0 ml) byl přidán T3P (287 mg, 451 μ mol, 268 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna HCl (12,0 M, 60,0 μ l ve 2,0 ml vody). Směs byla upravena na pH~8 pomocí nasyceného vodného NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN]; B%: 25 % – 45 %, 8 min), následně zkoncentrován. Vodná fáze byla upravena nasyceným vodným NaHCO₃ na hodnotu pH~8 a extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (35,9 mg, 57,5 μ mol, výtěžek 38 %, 96,8% čistota) jako bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 604.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 7,78–7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 5,54–5,32 (m, 1H), 5,30–5,21 (m, 1H), 5,04–4,75 (m, 1H), 4,48–4,36 (m, 1H), 4,27–4,17 (m, 2H), 4,16–3,96 (m, 2H), 3,89–3,75 (m, 1H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,51–3,32 (m, 1H), 3,30–2,98 (m, 4H), 2,96–2,67 (m, 4H), 2,66–2,46 (m, 4H), 2,37 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 2,14–2,06 (m, 1H), 1,70–1,57 (m, 1H).

Příklad 576



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-

(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 516 μmol , 1 *eq*) v toluenu (5,00 ml) byl přidán t-BuONa (124 mg, 1,29 mmol, 2,5 *eq*) a [(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanol (149 mg, 1,03 mmol, 2 *eq*). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1). Byl získán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 265 μmol , výtěžek 51 %, 88% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 662.

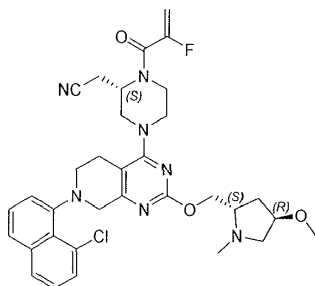
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 302 μmol , 1 *eq*) v dioxanu (1,00 ml) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 1,13 ml, 1,00 *eq*). Směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zkoncentrována ve vakuu a zředěna vodou (20 ml). Směs byla upravena na pH = 8 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (30 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Byl získán 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (110 mg, 154,60 μmol , výtěžek 70 %, 79% čistota) ve formě žluté pevné látky a použit v následujícím kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 562.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*R*,4*R*)-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (110 mg, 195 μmol , 1 *eq*) v ethylacetátu (1,00 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (35,3 mg, 391 μmol , 2 *eq*), T3P

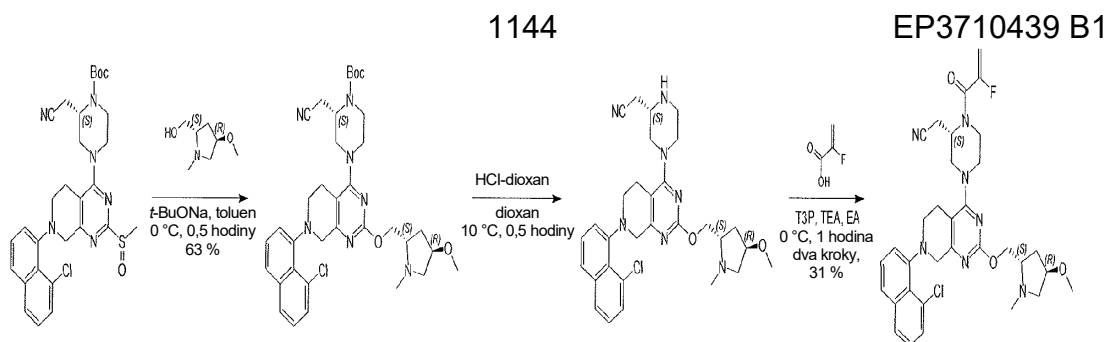
(374 mg, 587 μmol , 349 μl , 50% čistota, 3 eq) a TEA (158 mg, 1,57 mmol, 218 μl , 8 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (30 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 45 % – 75 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (17 mg, 26,7 μmol , výtěžek 14 %, 99,8% čistota) ve formě bílé pryskyřice. LCMS [ESI, M+1]: 634.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 5,42 (d, J = 49,2 Hz, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,54–4,34 (m, 2H), 4,27–4,00 (m, 3H), 3,96–3,77 (m, 2H), 3,67–3,54 (m, 1H), 3,51–3,37 (m, 1H), 3,37–2,96 (m, 9H), 2,95–2,64 (m, 3H), 2,63–2,53 (m, 1H), 2,52–2,27 (m, 5H), 1,91–1,74 (m, 1H).

Příklad 577



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku

[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanol (300 mg, 2,06 mmol, 2,0 eq) a *t*-BuONa (149 mg, 1,55 mmol, 1,50 eq) v toluenu (7,0 ml) byl přidán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-

(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (600 mg, 1,03 mmol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (20,0 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku sloučeniny *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (450 mg, 652 μmol, výtěžek 63 %, 96% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 662.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27–7,16 (m, 1H), 4,63–4,56 (m, 1H), 4,50–4,35 (m, 2H), 4,23–4,15 (m, 1H), 4,12–3,91 (m, 4H), 3,90–3,75 (m, 1H), 3,65–3,53 (m, 1H), 3,50–3,39 (m, 1H), 3,38–3,32 (m, 1H), 3,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 3,28–3,06 (m, 3H), 3,02–2,85 (m, 2H), 2,83–2,64 (m, 2H), 2,62–2,52 (m, 1H), 2,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,35–2,29 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 2,03–1,91 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: 2-[[*(2S)*-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S,4R)*-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-

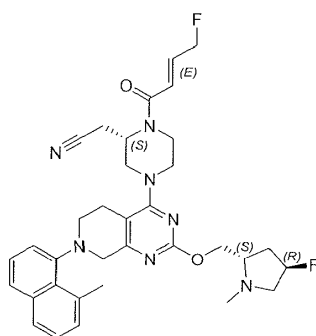
(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 680 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (4,0 ml) byla přidána HCl•dioxan (4 M, 4,0 ml, 23,6 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována. Zbytek byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10,0 ml) na pH~7 a poté extrahován ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (300 mg, surový) jako žluté pevné látky, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 562.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-

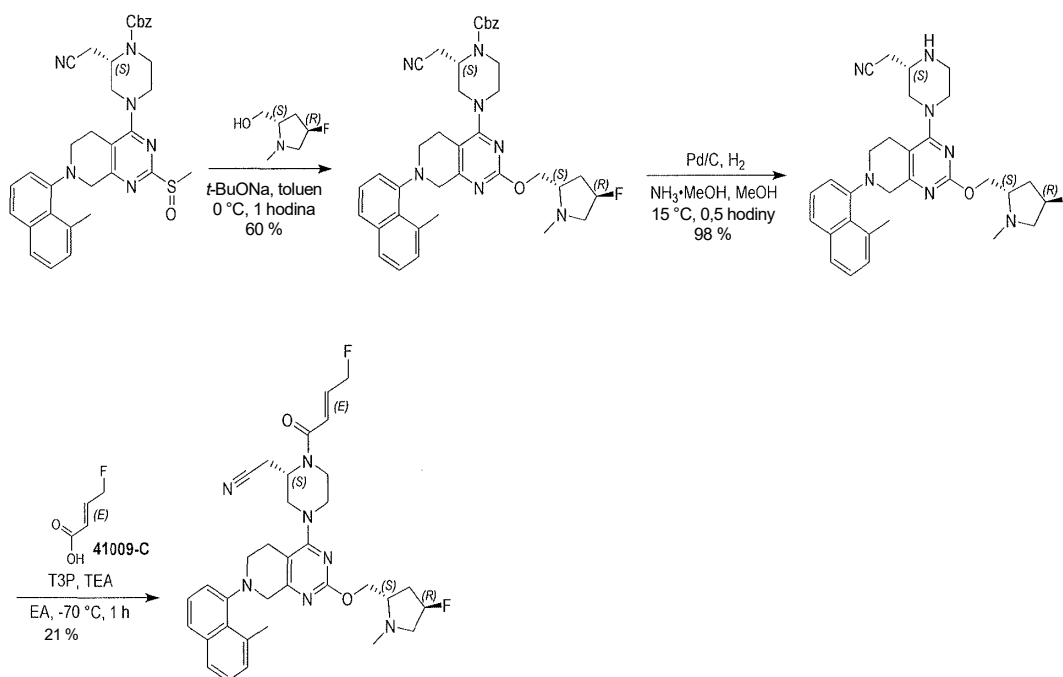
methylypyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90,0 mg, 160 μ mol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (28,8 mg, 320 μ mol, 2,0 eq) a TEA (130 mg, 1,28 mmol, 178 μ l, 8,0 eq) v EA (3,0 ml) byl přidán T3P (306 mg, 480 μ mol, 286 μ l, 50% čistota, 3,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (10,0 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 50 % – 80 %, 10 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2- [[[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (32,0 mg, 50,3 μ mol, výtěžek 31 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 635.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 5,54–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,10–4,70 (m, 1H), 4,52–4,34 (m, 2H), 4,27–3,80 (m, 6H), 3,69–3,54 (m, 1H), 3,50–3,37 (m, 2H), 3,30 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 3,28–3,02 (m, 4H), 2,98–2,68 (m, 3H), 2,65–2,53 (m, 1H), 2,47 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,37–2,28 (m, 1H), 2,13–2,03 (m, 1H), 2,02–1,90 (m, 1H).

Příklad 578



2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok

A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 840 μ mol, 1,00 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán t-BuONa (202 mg, 2,10 mmol, 2,50 eq) a [[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol (224 mg, 1,68 mmol, 2,00 eq). Po 1 hodině míchání při teplotě 0 °C byla reakční směs zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (50 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány

a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1). Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (340 mg, 502 μmol, výtěžek 60 %, 98% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 664.

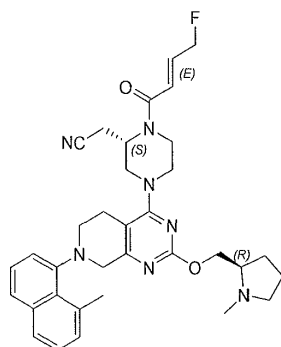
Krok B: 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 301 μmol, 1,00 eq) v MeOH (15,0 ml) byl přidán Pd/C (30,0 mg, 10% čistota) a NH₃/MeOH (5,00 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (159 mg, 294 μmol, výtěžek 98 %, 98% čistota) ve formě žluté pevné látky a byla použita následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 530.

Krok C: 2-[[*(2S)*]-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[[*(2S)*]-4-[2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (140 mg, 264 μmol, 1,00 eq) a kyseliny (*E*)-4-fluorobut-2-enové (82,5 mg, 793 μmol, 3,00 eq) v ethylacetátu (2,00 ml) byl přidán TEA (160 mg, 1,59 mmol, 220 μl, 6,00 eq) a T3P (505 mg, 793 μmol, 472 μl, 50% čistota, 3,00 eq) při teplotě -70 °C. Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna HCl (12N, 130 μl ve 2 ml vody) při teplotě -70 °C. Směs byla zahřáta na teplotu 0 °C a alkalizována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na hodnotu pH = 8 a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl

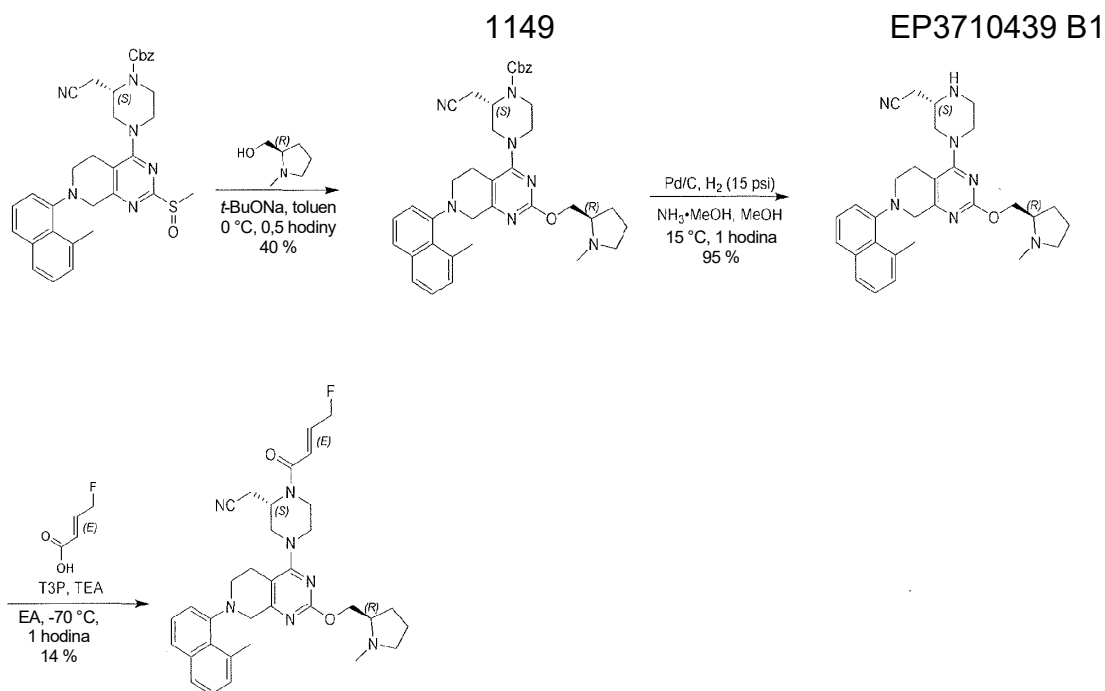
přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 45 % – 75 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[2-[(2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (34,5 mg, 55,8 μ mol, výtěžek 21 %, 99,7% čistota) byla získána ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 616.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,74–7,62 (m, 2H), 7,46–7,31 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 2H), 7,09–6,93 (m, 1H), 6,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,30–4,51 (m, 4H), 4,48–4,35 (m, 1H), 4,30–3,66 (m, 6H), 3,63–3,34 (m, 3H), 3,24–2,96 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,87–2,53 (m, 4H), 2,50 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,40–2,22 (m, 1H), 2,10–1,86 (m, 1H) (m, 3H).

Příklad 579



2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2*R*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril

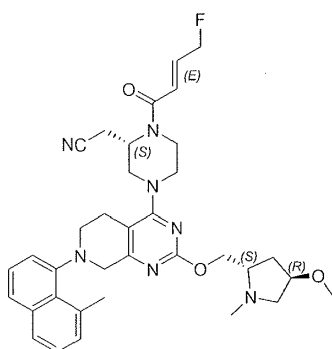


čistota) a $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (5 ml, 20% čistota) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v H_2 (15 psi) při teplotě 15°C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (180 mg, 352 μmol , výtěžek 95 %) ve formě žluté pevné látky a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

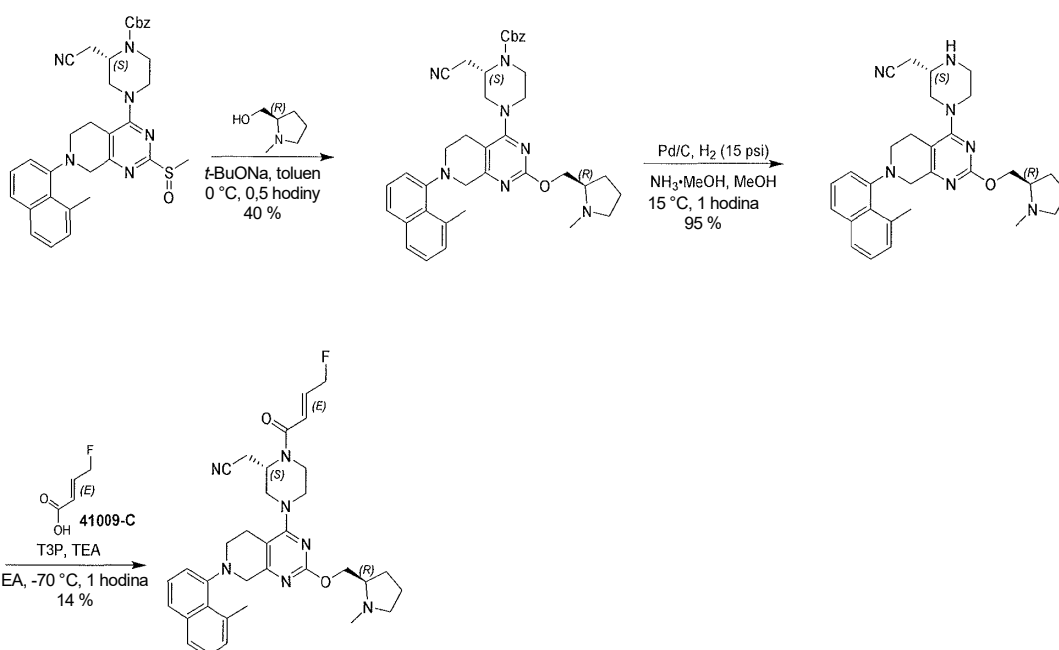
Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 195 μmol , 1 eq) a kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (40,7 mg, 391 μmol , 2 eq) v EtOAc (2 ml) byl přidán TEA (79,1 mg, 782 μmol , 109 μl , 4 eq) a T3P (249 mg, 391 μmol , 232 μl , 50% čistota v EtOAc, 2 eq) při teplotě -70°C . Směs byla míchána při teplotě -70°C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna HCl (60 μl (12 M) ve 2 ml vody). Směs byla upravena na $\text{pH} = 8$ pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO_3 a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 25 % – 45 %, 7,8 min) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 52 % – 79 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (16,6 mg, 27,7 μmol , výtěžek 14 %, 99,6% čistota) jako žlutá pryskyřice. LCMS [ESI, M+1]: 598.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) $\delta = 7,72\text{--}7,62$ (m, 2H), 7,45–7,32 (m, 2H), 7,27–7,16 (m, 2H), 7,07–6,93 (m, 1H), 6,60 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,26–4,51 (m, 3H), 4,39 (s, 1H), 4,31–3,33 (m, 9H), 3,27–2,97 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,87–2,76 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,49 (br d, $J=4,6$ Hz, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,15–1,96 (m, 1H), 1,92–1,67 (m, 3H).

Příklad 580



2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 841 μmol , 1 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (242 mg, 2,52 mmol, 3 eq) a [(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanol (194 mg, 1,68 mmol, 2 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (20 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány

a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/MeOH = 100/1 až 10/1). Byla získána sloučenina benzyl(2s)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (240 mg, 338 μmol, výtěžek 40 %, 91% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 646.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

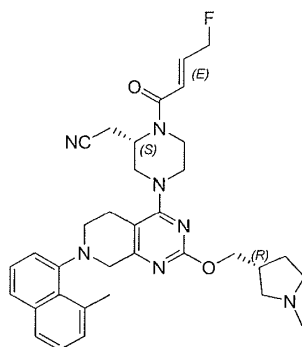
K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 372 μmol, 1 eq) v MeOH (15 ml) byl přidán Pd/C (30 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (5 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (180 mg, 352 μmol, výtěžek 95 %) ve formě žluté pevné látky a byla použita v následujícím kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 195 μmol, 1 eq) a kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (40,7 mg, 391 μmol, 2 eq) v EtOAc (2 ml) byl přidán TEA (79,1 mg, 782 μmol, 109 μl, 4 eq) a T3P (249 mg, 391 μmol, 232 μl, 50% čistota v EtOAc, 2 eq) při teplotě -70 °C. Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla zklidněna HCl (60 μl (12 M) ve 2 ml vody). Směs byla upravena na pH = 8 pomocí nasyceného vodného roztoku NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (20 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Luna C18 150*25 5μ; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – MeCN]; B%: 25 % – 45 %, 7,8 min) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge

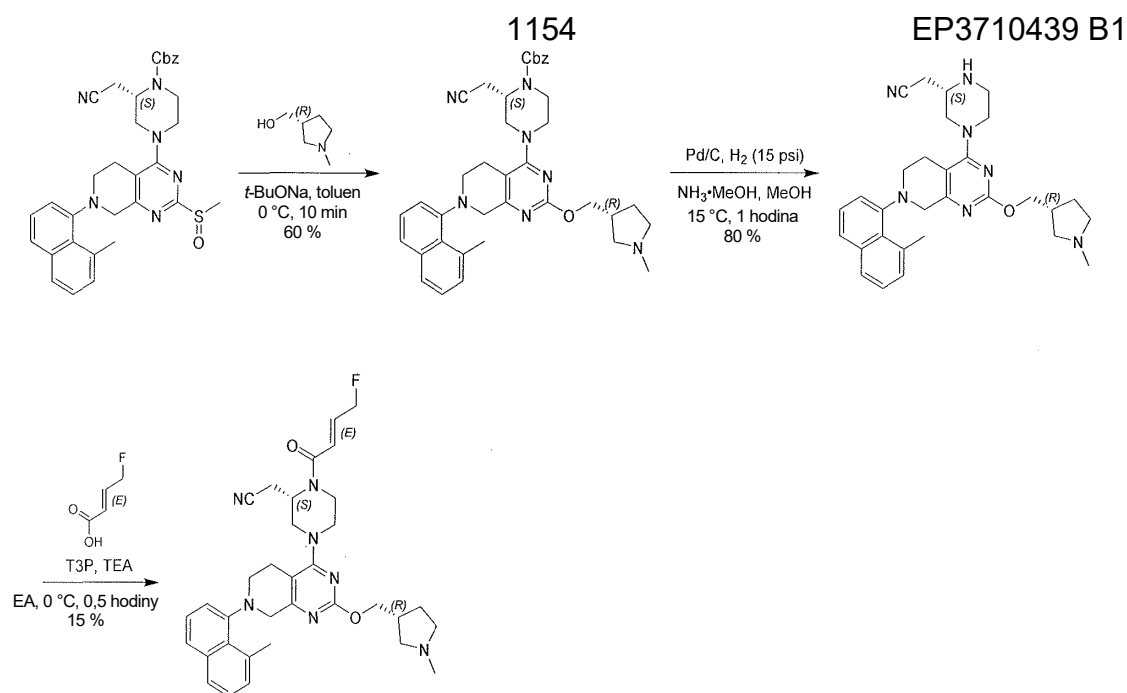
150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – MeCN]; B%: 52 % – 79 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány. Byla získána sloučenina z názvu 2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (16,6 mg, 27,7 μ mol, výtěžek 14 %, 99,6% čistota) jako žlutá pryskyřice. LCMS [ESI, M+1]: 628.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,62 (m, 2H), 7,45–7,32 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 2H), 7,08–6,93 (m, 1H), 6,60 (br d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,26–4,54 (m, 3H), 4,40 (m, 1H), 4,31–3,69 (m, 7H), 3,61–3,36 (m, 3H), 3,30 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 3,24–2,96 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,91–2,55 (m, 4H), 2,47 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,37–2,26 (m, 1H), 2,13–2,03 (m, 1H), 2,01–1,89 (m, 1H).

Příklad 581



2-[(2*S*)-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(3R)*-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (450 mg, 757 μmol , 1 eq) a [(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]metanolu (131 mg, 1,13 mmol, 2 eq) v toluenu (9 ml) byl přidán *t*-BuONa (145 mg, 1,51 mmol, 2 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 10 minut. Při dokončení byla přidána voda (15 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (30 ml \times 2). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO_3 , zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 \times 50 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 455 μmol , výtěžek 60 %, 98% čistota) jako růžové pevné látky.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,60 (m, 2H), 7,45–7,37 (m, 5H), 7,37–7,30 (m, 2H), 7,26–7,16 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,30–3,78 (m, 7H), 3,59–3,29 (m, 2H), 3,25–2,94 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,82–2,62 (m, 4H), 2,62–2,53 (m, 2H), 2,53–2,42 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,05 (s, 1H), 1,66–1,51 (m, 1H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

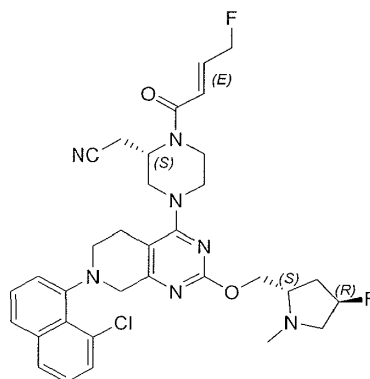
K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 465 μ mol, 1 eq) v MeOH (4 ml) byl přidán Pd/C (150 mg, 10% čistota) a NH₃/MeOH (4 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (210 mg, 369 μ mol, výtěžek 80 %, 90% čistota) jako růžové pevné látky, která byla použita přímo pro další krok bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 512.

Krok C: 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (70 mg, 137 μ mol, 1 eq), TEA (41,5 mg, 410 μ mol, 57,1 μ l, 3 eq) a kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (28,5 mg, 274 μ mol, 2 eq) v EtOAc (2 ml) byl přidán T3P (131 mg, 205 μ mol, 122 μ l, 50% čistota v EtOAc, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna 1M HCl (0,4 ml) při teplotě -40 °C a míchána, dokud všechen led neroztál. Oddělená vodná vrstva byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*30 mm*4 μ m; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)–MeCN]; B%: 20 % – 50 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(3R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (13,7 mg, 20,8 μ mol, výtěžek 15 %, 97,7% čistota, FA) ve formě šedé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 598.

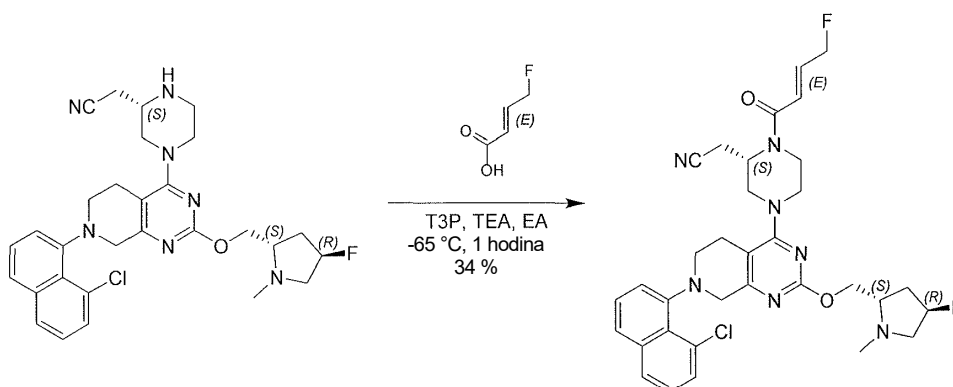
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,66–7,59 (m, 1H), 7,59–7,51 (m, 1H), 7,32 (td, J = 7,6, 11,6 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,19–7,07 (m, 2H), 7,00–6,83 (m, 1H), 6,52 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,21–4,31 (m, 3H), 4,29–3,96 (m, 3H), 3,94–3,53

(m, 7H), 3,45 (br d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,15–2,88 (m, 7H), 2,84 (s, 3H), 2,81–2,74 (m, 1H), 2,61–2,47 (m, 2H), 2,18 (br s, 1H), 1,85 (br s, 1H).

Příklad 582



2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

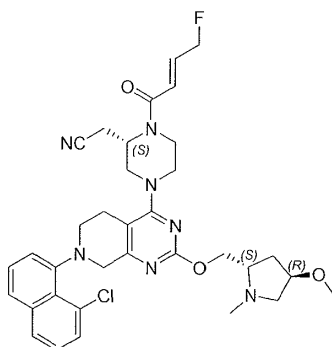


2-((*S*)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((2*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2(*S*,4*R*)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (180 mg, 327 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny (*E*)-4-fluorobut-2-enové (102 mg, 982 μ mol, 3,0 eq) byl přidán TEA (265 mg, 2,62 mmol, 364 μ l, 8,0 eq) a T3P (833 mg, 1,31 mmol, 778 μ l, 50% čistota, 4,0 eq), reakční směs byla míchána při teplotě -65 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna 2N HCl na pH~7 při teplotě -65 °C, poté byla organická vrstva oddělena, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 \times 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad

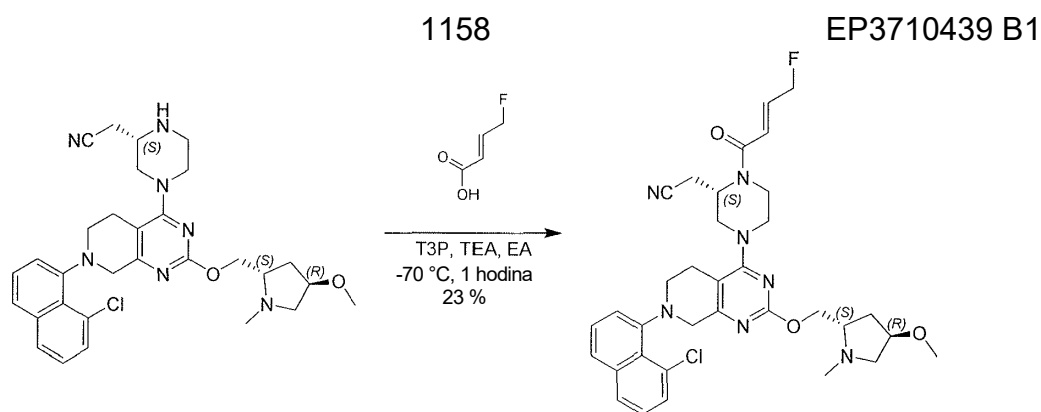
Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (zásaditý Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát/metanol = 20/1), surový produkt byl následně přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 50 % – 80 %, 8 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina z názvu 2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril (72,2 mg, 113 μmol, výtěžek 34 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 637.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,79–7,73 (m, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,41 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,18 (m, 1H), 7,08–6,93 (m, 1H), 6,59 (br d, *J* = 14,8 Hz, 1H), 5,29–5,03 (m, 3H), 4,54–4,52 (m, 1H), 4,50–4,35 (m, 2H), 4,30–3,78 (m, 5H), 3,76–3,35 (m, 3H), 3,32–2,96 (m, 5H), 2,91–2,54 (m, 4H), 2,51 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 2,39–2,23 (m, 1H), 2,08–1,86 (m, 1H).

Příklad 583



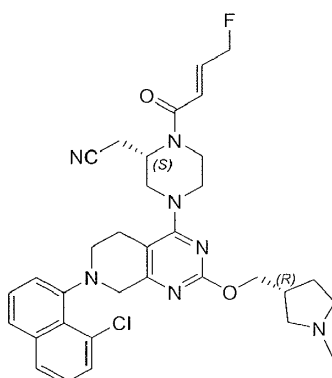
2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



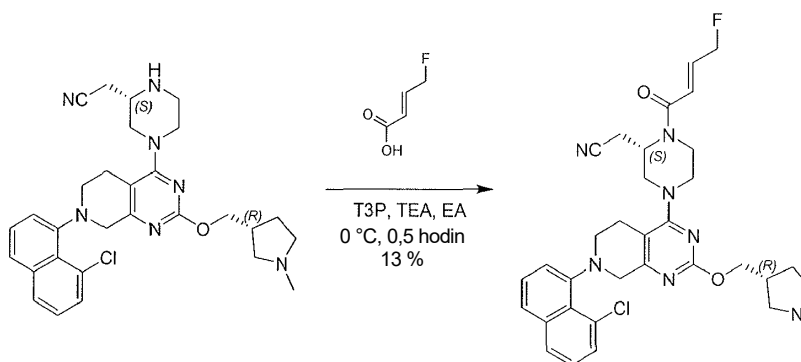
2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 267 μmol , 1,0 eq), kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (55,6 mg, 534 μmol , 2,0 eq) a TEA (108 mg, 1,07 mmol, 149 μl , 4,0 eq) v ethylacetátu (4,0 ml) byl přidán T3P (340 mg, 534 μmol , 317 μl , 50% čistota, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě $-70\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna HCl (12 M, 60,0 μl ve 2,0 ml vody). Směs byla upravena na pH = 8 nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a extrahována ethylacetátem (3 \times 20,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným solným roztokem (60,0 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 50 % – 80 %, 8 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S,4R)-4-methoxy-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (39,6 mg, 60,9 μmol , výtěžek 23 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 619.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 7,08–6,94 (m, 1H), 6,67–6,54 (m, 1H), 5,25–5,03 (m, 2H), 4,80–4,60 (m, 1H), 4,48–4,34 (m, 2H), 4,21–3,77 (m, 5H), 3,65–3,55 (m, 1H), 3,51–3,37 (m, 1H), 3,31–2,97 (m, 5H), 2,88–2,54 (m, 4H), 2,48 (d, $J = 3,6$ Hz, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,90–1,69 (m, 3H).

Příklad 584



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[3(R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril

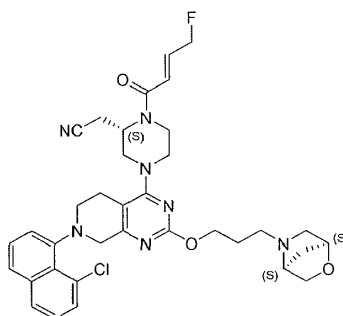


2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[3(R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[3(R)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 188 μmol , 1,0 eq), kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (39,1 mg, 376 μmol , 2,0 eq) a TEA (95,1 mg, 940 μmol , 131 μl , 5,0 eq) v ethylacetátu (3,0 ml) byl přidán T3P (179 mg, 282 μmol , 168 μl , 50% čistota, 1,50 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna HCl (12M, 5,0 eq) při teplotě -40 °C. Směs byla upravena na pH~8 pomocí nasyceného vodného NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150*25*10 μm ; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)–MeCN]; B%: 30 % –

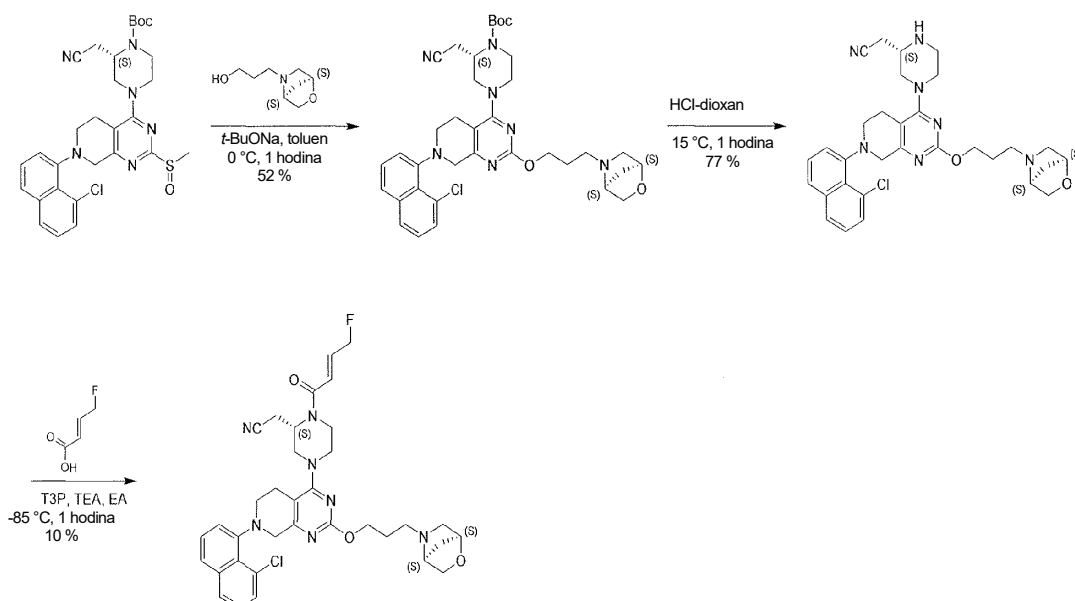
50 %, 8 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(3*R*)-1-methylpyrrolidin-3-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (15,7 mg, 24,9 μ mol, výtěžek 13 %, 98% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 619.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,65–7,59 (m, 1H), 7,56–7,49 (m, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 7,08–6,92 (m, 1H), 6,74–6,46 (m, 1H), 5,25–4,95 (m, 3H), 4,75–4,55 (m, 1H), 4,47–4,36 (m, 1H), 4,35–4,26 (m, 2H), 4,14–3,92 (m, 2H), 3,91–3,76 (m, 1H), 3,64–3,55 (m, 1H), 3,53–3,35 (m, 1H), 3,33–3,04 (m, 7H), 3,03–2,72 (m, 4H), 2,67 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,64–2,51 (m, 1H), 2,31–2,19 (m, 1H), 1,98–1,85 (m, 1H).

Příklad 585



2-((*S*)-4-(2-(3-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-chloronaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-((*E*)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi 3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propan-1-ol (150 mg, 954 μ mol, 1,85 eq) v toluenu (3,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (99,2 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq), v dávkách při teplotě 0 °C, po míchání při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny byl ke směsi přidán *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (300 mg, 516 μ mol, 1,0 eq) a míchán při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (15 ml) a výsledná směs extrahována ethylacetátem (2 \times 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% TFA ve vodě, 30–50% MeCN), získaný produkt byl upraven pevným NaHCO₃ na hodnotu pH 8, poté byl zkoncentrován, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 \times 15 ml), organická vrstva byla promyta nasyceným solným roztokem (1 \times 20 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (180 mg, 267 μ mol, výtěžek 52 %, 100% čistota) ve formě světle žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 674.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,17 (m, 1H), 4,66–4,54 (m, 1H), 4,50–4,29 (m, 4H), 4,08–3,77 (m, 5H), 3,65–3,54 (m, 2H), 3,51–3,44 (m, 1H), 3,39–3,31 (m, 1H), 3,29–3,02 (m, 4H), 3,00–2,87 (m, 2H), 2,84–2,46 (m, 6H), 1,99–1,82 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

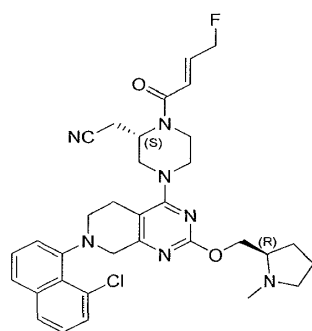
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 222 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (1,0 ml) byl přidán 4*N* HCl•dioxan (1,0 ml), reakční směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována, doplněna dichlormetanem (10 ml), poté promyta nasyceným vodným roztokem

Na₂CO₃ (1 × 10 ml), organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Byl získán produkt 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, 172 μmol, výtěžek 77 %, 98% čistota) jako hnědý olej. LCMS [ESI, M+1]: 574.

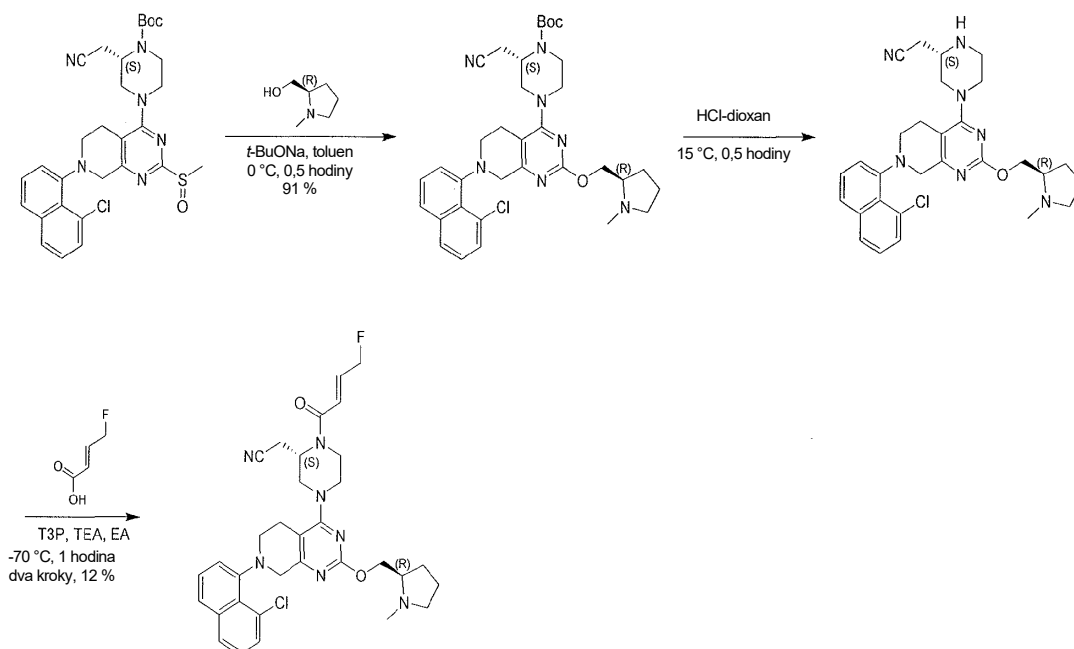
Krok C: 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-chloronaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[3-[(1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl]propoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90,0 mg, 157 μmol, 1,0 eq) a kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (48,9 mg, 470 μmol, 3,0 eq) v ethylacetátu (1,0 ml) byl přidán TEA (127 mg, 1,25 mmol, 175 μl, 8,0 eq) a T3P (399 mg, 627 μmol, 373 μl, 50% čistota, 4,0 eq), v dávkách při teplotě -65 °C, reakční směs byla míchána při teplotě -65 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zklidněna 2N HCl na pH~7 při teplotě -65 °C, poté byla organická vrstva oddělena, vodná fáze byla extrahována ethylacetátem (2 × 10 ml), spojená organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (zásaditý Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 3/1 až ethylacetát/metanol = 20/1), surový produkt byl následně přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μm; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 44 % – 74 %, 8 min), získaný produkt byl zkoncentrován a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina z názvu 2-((S)-4-(2-(3-((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl)propoxy)-7-(8-chloronaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril (10,6 mg, 16,0 μmol, výtěžek 10 %, 99% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 660.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49–7,41 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26–7,18 (m, 1H), 7,09–6,93 (m, 1H), 6,60 (br d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 5,26–5,01 (m, 2H), 4,76–7,54 (m, 1H), 4,52–4,29 (m, 4H), 4,19–3,97 (m, 3H), 3,95–3,69 (m, 2H), 3,66–3,37 (m, 4H), 3,33–2,99 (m, 4H), 2,97–2,67 (m, 5H), 2,65–2,48 (m, 2H), 2,01–1,90 (m, 2H), 1,90–1,82 (m, 1H), 1,76–1,69 (m, 1H).

Příklad 586



2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: tert-butyl(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]metanol (99,1 mg, 860 μmol , 2,50 eq) v toluenu (5,0 ml) byl přidán *t*-BuONa (66,2 mg, 688 μmol , 2,0 eq) a *tert*-butyl(2,S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 344 μmol , 1,0 eq) v dávkách. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla přidána voda (20,0 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 \times 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek

byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–60% MeCN) za vzniku sloučeniny *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (200 mg, 313 μmol, výtěžek 91 %, 99% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 7,77–7,73 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54–7,50 (m, 1H), 7,49–7,39 (m, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,27–7,16 (m, 1H), 4,67–4,56 (m, 1H), 4,47–4,35 (m, 2H), 4,23–4,15 (m, 1H), 4,09–3,89 (m, 3H), 3,88–3,77 (m, 1H), 3,63–3,53 (m, 1H), 3,41–3,30 (m, 1H), 3,22–3,03 (m, 4H), 3,01–2,85 (m, 1H), 2,74–2,67 (m, 2H), 2,63–2,51 (m, 2H), 2,49 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,36–2,25 (m, 1H), 2,11–2,05 (m, 1H), 1,90–1,74 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

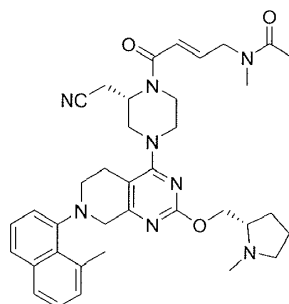
K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 316 μmol, 1,0 eq) v dioxanu (3,0 ml) byla přidána HCl•dioxan (4,0 M, 3,0 ml, 37,9 eq). Směs byla míchána při teplotě 15 °C po dobu 0,5 hodiny. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována. Zbytek byl upraven nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ (10,0 ml) na pH 7 a poté extrahován ethylacetátem (3 × 10,0 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku sloučeniny 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (150mg, surový) jako žluté pevné látky. Produkt byl použit v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 532.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2R)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 188 μmol, 1,0 eq) a kyseliny (*E*)-4-fluorobut-2-enové (39,1 mg, 376 μmol, 2,0 eq) v ethylacetátu (2,0 ml) byl přidán TEA (76,1 mg, 752 μmol, 105 μl, 4,0 eq) a T3P (239 mg, 376 μmol, 224 μl, 50% čistota, 2,0 eq) při teplotě -70 °C. Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 1 hodiny. Po dokončení byla reakční směs

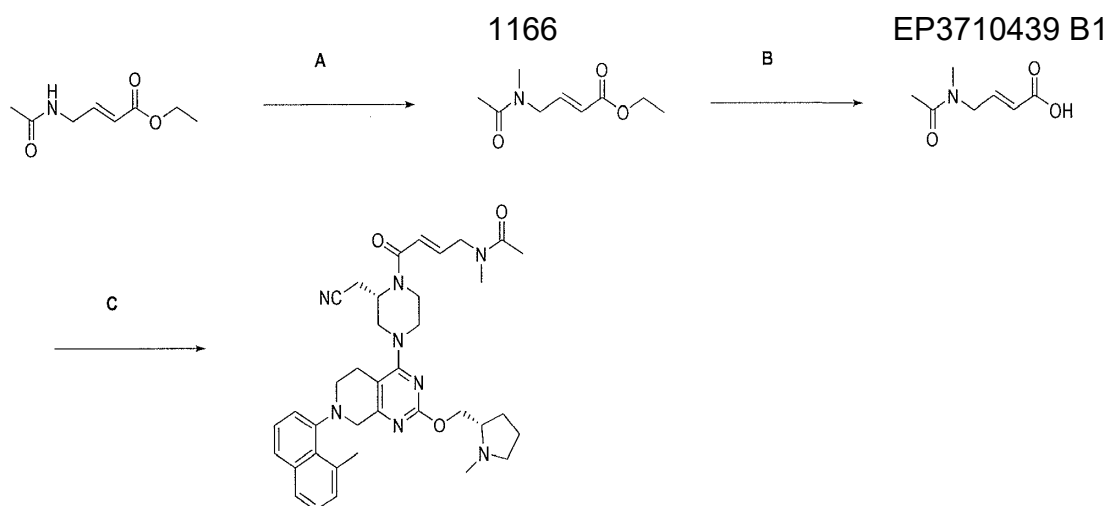
zklidněna HCl (12,0 M, 60,0 μ l ve 2,0 ml vody). Směs byla upravena na pH= 8 pomocí nasyceného vodného NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 \times 10,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-MeCN]; B%: 598 % – 89 %, 8 min.) za vzniku sloučeniny z názvu 2-[(2S)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (13,97 mg, 22,2 μ mol, výtěžek 12 %, 98,4% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 619.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 7,76 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49–7,40 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27–7,17 (m, 1H), 7,08–6,94 (m, 1H), 6,67–6,54 (m, 1H), 5,25–5,03 (m, 2H), 4,80–4,60 (m, 1H), 4,48–4,34 (m, 2H), 4,21–3,77 (m, 5H), 3,65–3,55 (m, 1H), 3,51–3,37 (m, 1H), 3,31–2,97 (m, 5H), 2,88–2,54 (m, 4H), 2,48 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,11–2,01 (m, 1H), 1,90–1,69 (m, 3H).

Příklad 587



N-((E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-N-methylacetamid



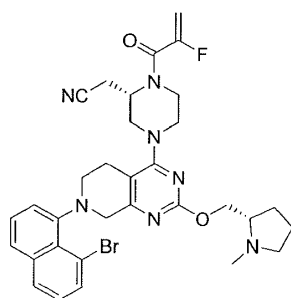
Krok A: ethyl(E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enoát: ethyl(E)-4-acetamidobut-2-enoát (140 mg, 0,818 mmol) byl zředěn DMF (4 ml) a následně byl přidán NaH (21,6 mg, 0,900 mmol) a MeI (56,2 μ l, 0,900 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrouhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a organická vrstva byla vysušena nad $MgSO_4$, přefiltrována a zkoncentrována. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10–70% ethylacetátu/hexanů za vzniku ethyl(E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enoátu (120 mg, 0,648 mmol, výtěžek 79,2 %).

Krok B: kyselina (E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enová: ethyl(E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enoát (20 mg, 0,11 mmol) byl zředěn metanolem (1 ml) a následně byl přidán NaOH (270 μ l, 0,54 mmol). Po 4 hodinách míchání byla reakce zředěna 2N HCl na pH~4 a vodná vrstva extrahována ethylacetátem. Etylacetát byl vysušen nad $MgSO_4$, přefiltrován a zkoncentrován za vzniku kyseliny (E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enové (15 mg, 0,095 mmol, výtěžek 88 %).

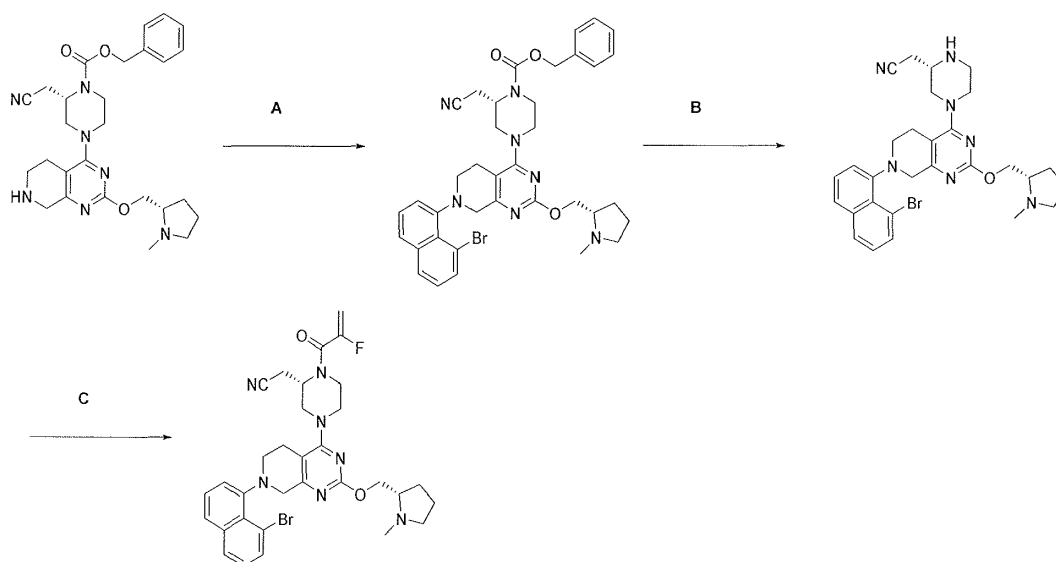
Krok C: N-((E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-N-methylacetamid: 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (20 mg, 0,039 mmol) byl zředěn DMF s následným přídávkem DIEA (13,65 μ l, 0,07817 mmol). Byla přidána kyselina (E)-4-(N-methylacetamido)but-2-enová (9,83 mg, 0,0625 mmol) a následně cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (39,6 μ l, 0,0664 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrouhličitánem sodným.

Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO_4 , přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% metanolem/DCM (1% NH_4OH) za vzniku N-((E)-4-((S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)-N-methylacetamidu (2,1 mg, 0,0032 mmol, výtěžek 8,2 %). ESI+APCI MS m/z 651,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Příklad 588



2-((S)-4-(7-(8-bromonafthalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(S)-4-(7-(8-bromonafthalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (140 mg, 0,277 mmol), 1,8-dibromonafthalen (238 mg, 0,831 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (25,4 mg,

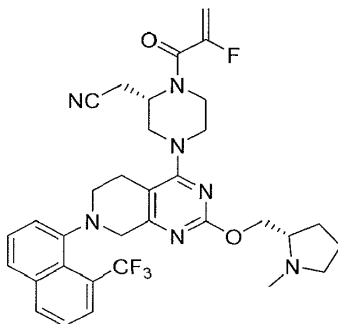
0,0277 mmol), Cs₂CO₃ (451 mg, 1,38 mmol) a XANTPHOS (32,0 mg, 0,0554 mmol) byly zředěny toluenem (111 µl, 0,277 mmol). Reakce byla probublána argonem, uzavřena a zahřívána na teplotu 110 °C za stálého míchání po dobu 12 hodin. Reakce byla ponechána, aby vychladla a byla zředěna ethylacetátem a vodou. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 1–10% metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (80 mg, 0,113 mmol, výtěžek 40,7 %).

Krok B: 2-(((S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Sloučenina benzyl(S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (80 mg, 0,11 mmol) byla zředěna TFA (2 ml), umístěna do dusíku a zahřívána na teplotu 90 °C. Po 2 hodinách míchání byla reakce ochlazená a zkoncentrována. Materiál byl zředěn DCM a promyt nasyceným hydrouhličitánem sodným. DCM byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku 2-(((S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (23 mg, 0,040 mmol, výtěžek 35 %).

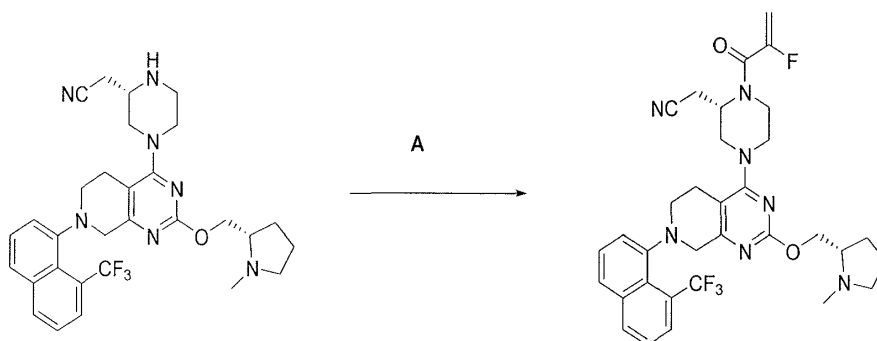
Krok C: 2-(((S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(((S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (23 mg, 0,040 mmol) byl zředěn DMF (350 µl) poté následoval přídavek DIEA (22 µl, 0,13 mmol) a kyseliny 2-fluoroakrylové (5,4 mg, 0,060 mmol). Byl přidán 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatřifosfinan-2,4,6-trioxid (25 mg, 0,040 mmol) a reakce byla míchána 12 hodin při teplotě místnosti. Reakce byla zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrouhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku 2-(((S)-4-(7-

(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (9 mg, 0,014 mmol, výtěžek 35 %). ESI+APCI MS m/z 650,2 [M+H]⁺.

Příklad 589



2-(((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluoromethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

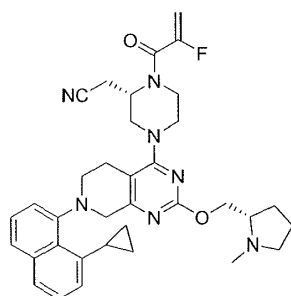


Krok A: 2-(((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluoromethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

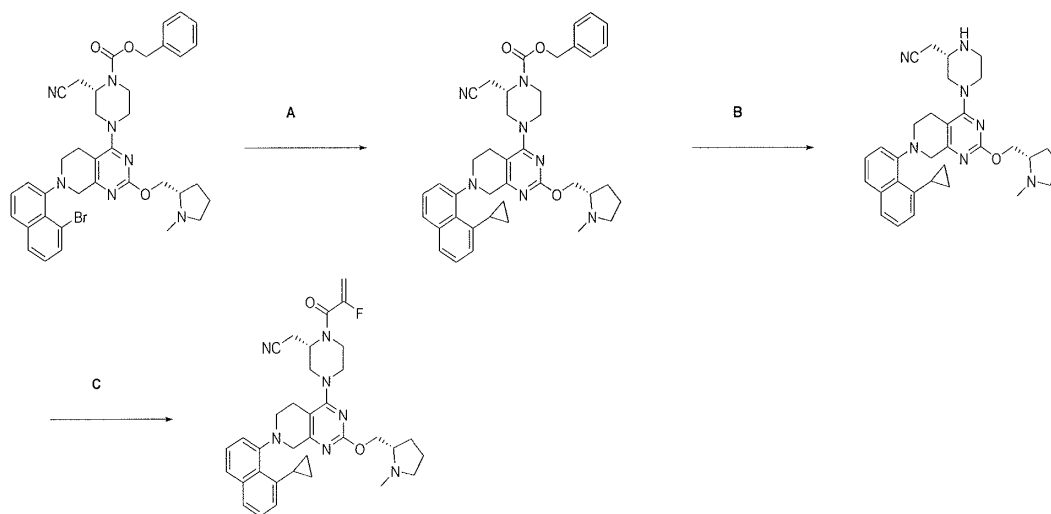
d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluoromethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (24 mg, 0,042 mmol) byl zředěn DMF (400 μ l), DIEA (19 μ l, 0,11 mmol), následně byla přidána kyselina 2-fluoroakrylová (6,1 mg, 0,068 mmol) a přidán 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatřifosfinan-2,4,6-trioxid (30 μ l, 0,047 mmol). Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 10 hodin. Reakce byla přelita do 5% roztoku hydrouhličitanu sodného a dvakrát extrahována ethylacetátem. Ethylacetát byl promyt vodou, solným roztokem, vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 1–10%

metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku 2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-(trifluoromethyl)naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (5 mg, 0,0078 mmol, výtěžek 18 %). ESI+APCI MS m/z 638,3 [M+H]⁺.

Příklad 590



2-((S)-4-(7-(8-cyklopropylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

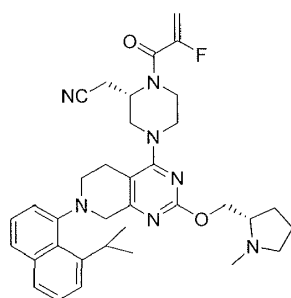


Krok A: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-cyklopropylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl(S)-4-(7-(8-bromonaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (30 mg, 0,042 mmol) a adiční sloučenina dichlor[1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]palladium(II)dichlormetan (14 mg, 0,017 mmol) byly zředěny cyklopropylbromidem zinečnatým (253 µl, 0,13 mmol). Reakce byla probublána argonem, uzavřena a zahřáta na teplotu 90 °C. Po 12 hodinách míchání

byla reakce ponechána, aby vychladla, a zředěna ethylacetátem a vodou. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (7 mg, 0,010 mmol, výtěžek 25 %).

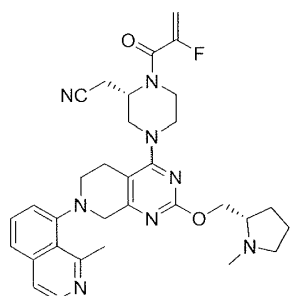
Krok B: 2-(((S)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (9 mg, 0,01 mmol) byl zředěn metanolem (1 ml) a následně byl přidán Pd-C (1 mg, 0,01 mmol). Reakce byla vybavena vodíkovým balonkem a třikrát proplachována, následovalo míchání v atmosféře vodíku po dobu 4 hodin. Pevné látky byly jímány filtrací, propláchnuty metanolem a spojená organická fáze byla zkoncentrována za vzniku 2-(((S)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (7 mg, 0,01 mmol, výtěžek 97 %).

Krok C: 2-(((S)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-(((S)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (10 mg, 0,019 mmol) byl zředěn DMF (500 µl), poté byl přidán DIEA (11 µl, 0,065 mmol), kyselina 2-fluoroakrylová (2,5 mg, 0,028 mmol) a 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatřifosfinan-2,4,6-trioxid (13 µl, 0,020 mmol). Po 12 hodinách míchání byla reakce zředěna ethylacetátem a nasyceným hydrouhličitánem sodným. Vrstvy byly odděleny a ethylacetát byl vysušen nad MgSO₄, přefiltrován a zkoncentrován. Materiál byl přečištěn na silikagelu elucí 10% metanol/DCM (1% NH₄OH) za vzniku 2-(((S)-4-(7-(8-cyklopropyl-naftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (0,9 mg, 0,0015 mmol, výtěžek 7,9 %). ESI+APCI MS m/z 610,3 [M+H]⁺.

Příklad 591

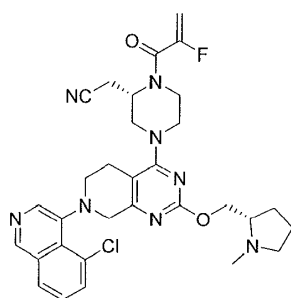
2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(8-isopropylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

Syntetizováno stejným způsobem jako v příkladu 590, přičemž v kroku a byl isopropylbromid zinečnatý nahrazen cyklopropylbromidem zinečnatým. ESI+APCI MS m/z 612,3 [M+H]⁺.

Příklad 592

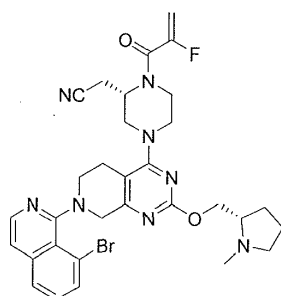
2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(1-methylisochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril

Syntetizováno stejným způsobem jako v **příkladu 588**, přičemž v kroku a byl 8-bromo-1-methylisochinolin nahrazen 1,8-dibromonaftalenem. ESI+APCI MS m/z 585,3 [M+H]⁺.

Příklad 593

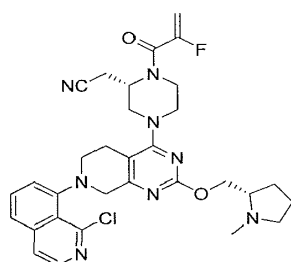
2-((S)-4-(7-(5-chloroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Syntetizováno stejným způsobem jako v **příkladu 588**, přičemž v kroku a byl 4-bromo-5-chloroisochinolin nahrazen 1,8-dibromonaftalenem. ESI+APCI MS m/z 605,2 [M+H]⁺.

Příklad 594

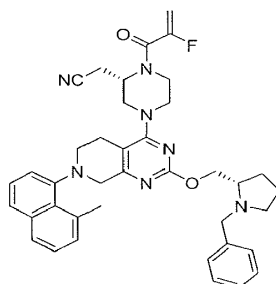
2-((S)-4-(7-(8-bromoisochinolin-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Syntetizováno stejným způsobem jako v **příkladu 588**, přičemž v kroku a byl 8-bromo-1-chloroisochinolin nahrazen 1,8-dibromonaftalenem. ESI+APCI MS m/z 651,2 [M+H]⁺.

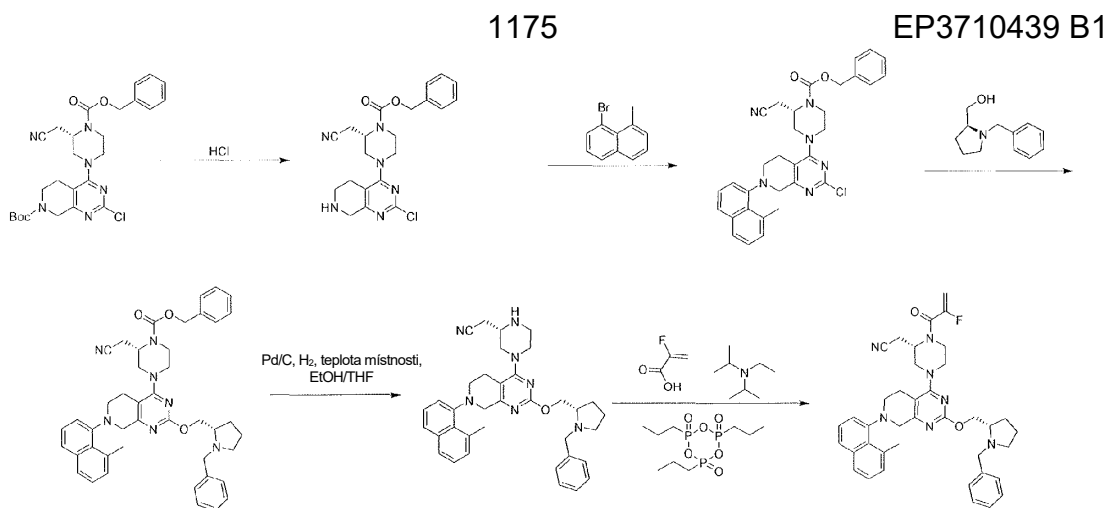
Příklad 595

2-((S)-4-(7-(1-chloroisochinolin-8-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

Syntetizováno stejným způsobem jako v **příkladu 589**, přičemž v kroku a byl 8-bromo-1-chloroisochinolin nahrazen 1,8-dibromonaftalenem. ESI+APCI MS m/z 605,3 [M+H]⁺.

Příklad 596

2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chloro-5,8-dihydro[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (3 g, 5,7 mmol) byl rozpuštěn v DCM (57 ml, 5,7 mmol) a ošetřen roztokem kyseliny chlorovodíkové (4,0M v 1,4-dioxanu) (7,1 ml, 28 mmol). Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla promyta 1M NaOH. Vodná fáze byla extrahována dalším DCM (2x), spojená organická fáze byla vysušena nad MgSO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,4 g, 5,6 mmol, výtěžek 99 %). ESI+APCI MS m/z 427,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (1,030 g, 1,124 mmol) a 9,9-dimethyl-4,5-bis(difenylfosfino)xanten (1,301 g, 2,249 mmol) byly rozpuštěny v 1,4-dioxanu (56,22 ml, 5,622 mmol) a probublány pod argonem po dobu 5 minut. Reakce byla míchána při teplotě 100 °C pod argonem po dobu 15 minut a reakce byla ochlazená na teplotu místnosti. K reakci byl přidán benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (2,4 g, 5,622 mmol), 1-bromo-8-methylnaftalen (3,729 g, 16,87 mmol) a uhličitan cesný (5,495 g, 16,87 mmol) v argonu. Reakce byla uzavřena pod argonem a míchána přes noc při teplotě 100 °C. Reakce byla ochlazená na teplotu místnosti a pevné látky byly odstraněny filtrací. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a přečištěn chromatografií na normální fázi (2X) na CombiFlash pomocí 0→75% hexanů/EtOAc jako eluentu za vzniku benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (2,532 g, 4,465 mmol, výtěžek 79,42 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Krok

C: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-

methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-

yl)acetonitril: Roztok

benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu

(250 mg, 0,441 mmol) v dioxanu (2 204 µl, 0,441 mmol) ve zkumavce přístupné pro

mikrovlny byl vystaven účinkům argonu po dobu 5 minut. (S)-(-)-1-benzyl-2-

pyrrolidinmetanol (169 mg, 0,882 mmol), Cs₂CO₃ (431 mg, 1,32 mmol),

metansulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-

1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (37,5 mg, 0,0441 mmol) byly přidávány postupně

v argonu a reakce byla vystavena účinkům argonu po dobu dalších 5 minut. Reakční

směs byla uzavřena a zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla

ochlazená na pokojovou teplotu a byl přidán ethylacetát. Pevné látky byly odstraněny

filtrací a filtrát byl zkoncentrován a přečištěn chromatografickou elucí na koloně typu

„flash“ 0->20% DCM/MeOH + 2% NH₄OH. Všechny frakce obsahující požadovaný

produkt byly spojeny a zkoncentrovány za vzniku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-

2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-

yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (120 mg, 0,204 mmol, výtěžek 77,2 %). ESI+APCI MS

m/z 722,4 [M+H]⁺.

Krok

D: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-

methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-

yl)acetonitril: roztok

benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-

methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-

(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (200 mg, 0,277 mmol) v EtOH (2 770 µl,

0,277 mmol) a THF (2 770 µl, 0,277 mmol) byl čištěn po dobu 5 minut N₂. K tomuto

roztoku bylo přidáno palladium (73,7 mg, 0,0693 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 %

H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a proplachován N₂ po dobu dalších 5 minut.

Roztok byl poté míchán v atmosféře H₂ po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna MeOH

a přefiltrována přes balený celit. Filtrát byl poté zkoncentrován ve vakuu za vzniku

surového 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-

5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (160 mg, 0,272 mmol, výtěžek 98,3 %). ESI+APCI MS m/z 588,4 [M+H]⁺.

Krok

E: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-

methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-

fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: do destilační baňky o objemu 25 ml obsahující

dichlormetan (2 722 µl, 0,272 mmol) při teplotě 0 °C byl přidán 2-((S)-4-(2-(((S)-1-

benzylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (160 mg, 0,272 mmol) a Hunigova báze

(95,1 µl, 0,544 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné

dávce přidána kyselina 2-fluoroakrylová (98,1 mg, 1,09 mmol). Dále byl do míchané

směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (243 µl,

0,408 mmol). Reakční směs byla míchána 2 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla

ošetřena zásaditou vodou a vodná vrstva extrahována DCM (3x). Spojená organická

fáze byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl resuspendován ve směsi MeCN : H₂O

60 : 40 a přečištěn (prep-HPLC) elucí 5→95% MeCN / 0,1% TFA ve vodě / 0,1% TFA

za vzniku produktu. Čisté frakce byly sloučeny a zředěny EtOAc a 1N NaOH a vrstvy

byly odděleny. Spojená organická fáze byla promyta solným roztokem, vysušena nad

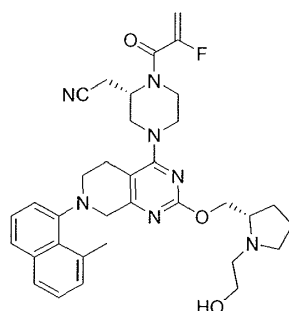
MgSO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-((S)-4-(2-(((S)-1-benzylpyrrolidin-2-

yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-

(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (8 mg, 0,0121 mmol, výtěžek 4,45 %).

ESI+APCI MS m/z 660,4 [M+H]⁺.

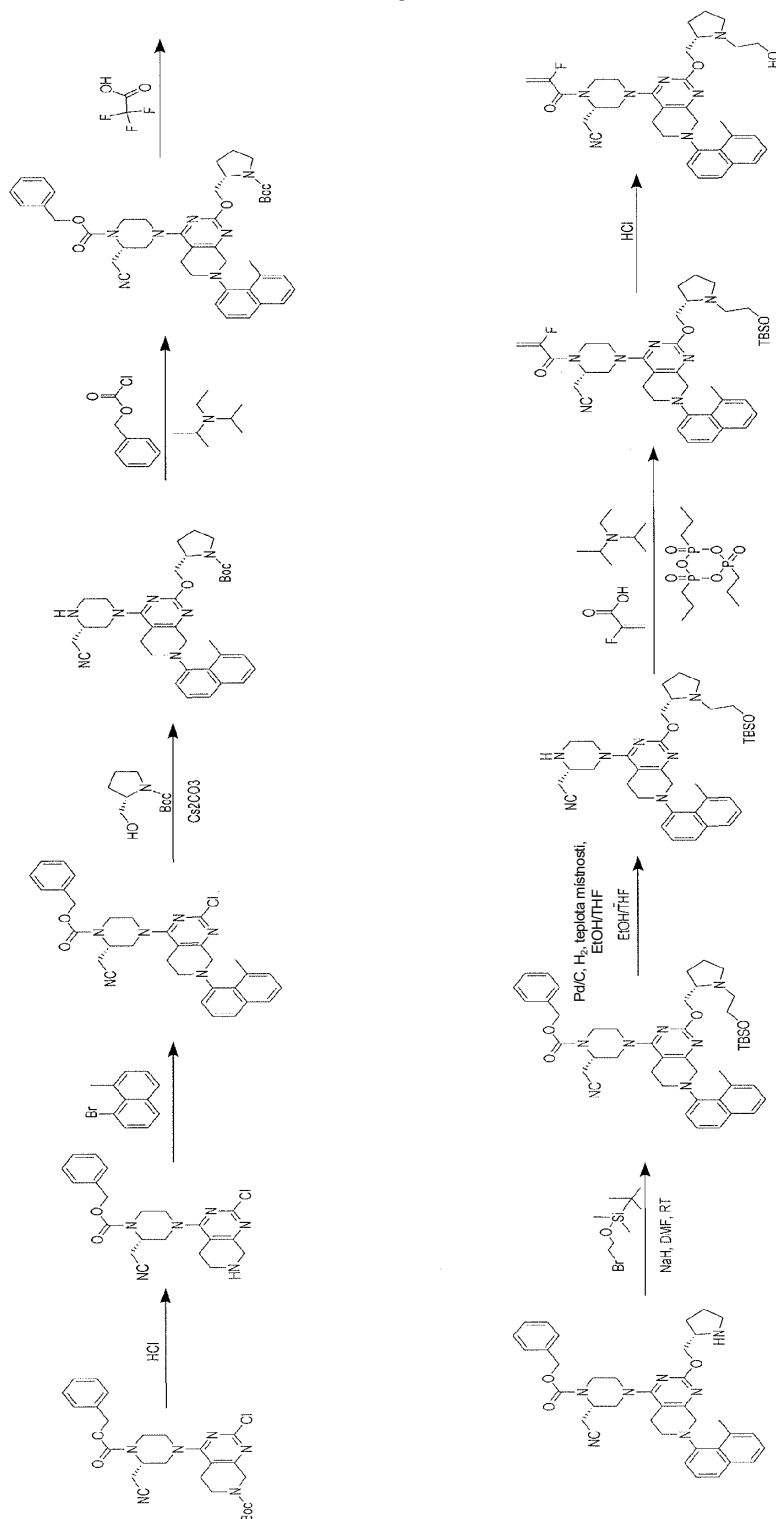
Příklad 597



2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-

yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-

fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: *terc*-butyl(S)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chloro-5,8-dihydro-pyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (2 g, 3,795 mmol) byl rozpuštěn v DCM (37,95 ml, 3,795 mmol) a ošetřen roztokem kyseliny chlorovodíkové (4,0 M v 1,4-dioxanu) (4,744 ml, 18,97 mmol).

Reakční směs byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla promyta 1M NaOH a vodná vrstva extrahována DCM (2x). Organická fáze byla spojena, vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována za vzniku benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,619 g, 3,792 mmol, výtěžek 99,93 %). ESI+APCI MS m/z 427,2 [M+H]⁺.

Krok B: benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,6946 g, 0,7585 mmol) a 9,9-dimethyl-4,5-bis(difenylofosfino)xanten (0,8778 g, 1,517 mmol) byly rozpuštěny v 1,4-dioxanu (37,92 ml, 3,792 mmol), profukovány pod argonem po dobu 5 minut a míchány při teplotě 100 °C pod argonem po dobu 15 minut a reakce ochlazena na teplotu místnosti. Ke směsi byl přidán benzyl(S)-4-(2-chloro-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (1,619 g, 3,792 mmol), 1-bromo-8-methylnaftalen (2,515 g, 11,38 mmol) a uhlíčan cesný (3,707 g, 11,38 mmol) v argonu. Reakce byla uzavřena pod argonem a míchána přes noc při teplotě 100 °C. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a pevné látky odstraněny filtrací. Filtrát byl zkoncentrován ve vakuu a přečištěn chromatografií na normální fázi (2x) pomocí 0→75% hexanů/EtOAc jako eluentu za vzniku benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (958 mg, 1,689 mmol, výtěžek 44,54 %). ESI+APCI MS m/z 567,2 [M+H]⁺.

Krok C: terc-butyl(S)-2-(((4-((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát: Roztok benzyl(S)-4-(2-chloro-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 0,441 mmol) v dioxanu (2 204 µl, 0,441 mmol) ve zkumavce prostupné pro mikrovlny byl vystaven účinkům argonu po dobu 5 minut. (S)-(-)-1-(terc-butoxykarbonyl)-2-pyrrolidinmetanol (222 mg, 1,10 mmol), Cs₂CO₃ (431 mg, 1,32 mmol) a metansulfonato(2-dicyklohexylfosfino-2',6'-di-i-propoxy-1,1'-bifenyl)(2'-methylamino-1,1'-bifenyl-2-yl)palladium(II) (37,5 mg, 0,0441 mmol) byly přidávány postupně v argonu a reakce byla vystavena účinkům argonu po dobu dalších 5 minut. Reakční směs byla uzavřena a zahřívána při teplotě

100 °C po dobu 2 hodin. Reakce byla ochlazena na pokojovou teplotu a byl přidán ethylacetát. Pevné látky byly odstraněny filtrací, filtrát byl zkoncentrován a přečištěn chromatografickou elucí na koloně typu „flash“ 0->20% DCM/MeOH + 2% NH₄OH. Všechny frakce obsahující požadovaný produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (306 mg, 0,418 mmol, výtěžek 94,8 %). ESI+APCI MS m/z 598,3 [M+H]⁺.

Krok D: benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: terc-butyl(S)-2-(((4-(((S)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-2-yl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát (93 mg, 0,1556 mmol) byl rozpuštěn v dichlormetanu (1 556 µl, 0,1556 mmol) a ošetřen Hunigovou zásadou (135,9 µl, 0,7779 mmol) a benzylkarbonochloridátem (33,31 µl, 0,2334 mmol). Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Reakce byla rozdělena mezi DCM a vodu a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována DCM (2×). Spojená organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄, zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl přečištěn chromatografií za použití 0→15 % DCM/MeOH + 2% NH₄OH jako elučního činidla. Všechny frakce obsahující produkt byly sloučeny a zkoncentrovány za vzniku benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (367 mg, 0,5014 mmol, výtěžek 322,3 %). ESI+APCI MS m/z 732,4 [M+H]⁺.

Krok E: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(terc-butoxykarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (367 mg, 0,501 mmol) byl rozpuštěn v DCM (5 014 µl, 0,501 mmol) a ošetřen TFA (193 µl, 2,51 mmol) a reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Nebyla pozorována žádná reakce. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a resuspendována v DCM. K tomu byla přidána HCl (4M

v dioxanu, 500 µl) a reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Reakce byla zkoncentrována ve vakuu a zbytek byl rozdělen mezi 1M NaOH a DCM. Spojená organická fáze byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku surového benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (192 mg, 0,304 mmol, výtěžek 60,6 %). ESI+APCI MS m/z 632,3 [M+H]⁺.

Krok

F: benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-

butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát: K míchanému roztoku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 0,23742 mmol) ve 2,5 ml DMF byl přidán hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji (8,5465 mg, 0,35614 mmol)). Po 15 minutách byl přidán (2-bromoethoxy)(terc-butyl)dimethylsilan (142,00 mg, 0,59356 mmol) a reakce byla zahřívána na teplotu 75 °C po dobu 3,5 hodiny. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti a rozdělena mezi vodu a EtOAc a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována EtOAc a spojená organická fáze byla promyta větším množstvím vody a solného roztoku, vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku surového benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (187 mg, 0,237 mmol, výtěžek 99,7 %). ESI+APCI MS m/z 790,4 [M+H]⁺.

Krok G: 2-(((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-

2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: roztok benzyl(S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (187 mg, 0,237 mmol) v EtOH (2 367 µl, 0,237 mmol) a THF (2 367 µl, 0,237 mmol) byl čištěn po dobu 5 minut N₂. K tomuto roztoku bylo přidáno palladium (63,0 mg, 0,0592 mmol) (typ Degussa, 10 % hm., 50 % H₂O) a roztok byl okamžitě uzavřen a proplachován N₂ po dobu dalších 5 minut. Roztok byl poté míchán v atmosféře H₂ přes noc. Směs byla zředěna MeOH a přefiltrována přes balený celit. Filtrát byl poté

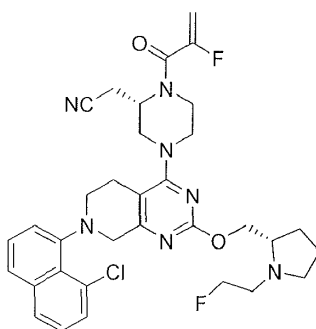
zkoncentrován ve vakuu za vzniku surového 2-((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (134 mg, 0,204 mmol, výtěžek 86,3 %). ESI+APCI MS m/z 656,4 [M+H]⁺.

Krok H: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při teplotě 0 °C byl do destilační baňky o objemu 25 ml obsahující N,N-dimethylformamid (2 043 µl, 0,204 mmol) přidán 2-((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (134 mg, 0,204 mmol) a Hunigova báze (71,4 µl, 0,409 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina 2-fluoroakrylová (22,1 mg, 0,245 mmol). Dále byl do míchané směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (182 µl, 0,306 mmol). Reakce byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C. Reakce byla ošetřena vodným NaOH a vodná vrstva byla extrahována DCM (3x). Spojená organická fáze byla zkoncentrována ve vakuu za vzniku surového 2-((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (120 mg, 0,165 mmol, výtěžek 80,7 %). ESI+APCI MS m/z 728,4 [M+H]⁺.

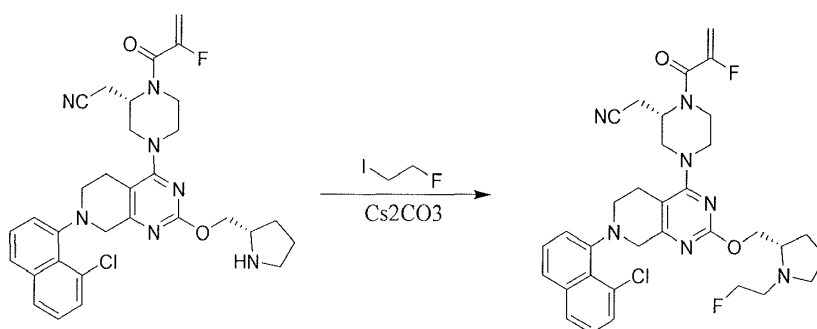
Krok I: 2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(2-(((S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(2-(((S)-1-(2-((terc-butylidimethylsilyl)oxy)ethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (50 mg, 0,069 mmol) byl rozpuštěn v dichlormetanu (687 µl, 0,069 mmol) a ošetřen chlorovodíkem (52 µl, 0,21 mmol) (4 M v dioxanu). Reakce byla míchána při pokojové teplotě po dobu 1 hodiny. Reakce byla poté zkoncentrována ve vakuu a resuspendována ve směsi MeCN : H₂O 60 : 40 a přečištěna (prep-HPLC) elucí 5→95% MeCN / 0,1% TFA ve vodě / 0,1% TFA. Frakce obsahující produkt byly spojeny a rozděleny mezi 1M NaOH a DCM, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva extrahována dalším DCM. Spojená organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄

a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(2-(((S)-1-(2-hydroxyethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (2,7 mg, 0,0044 mmol, výtěžek 6,4 %). ESI+APCI MS m/z 614,3 [M+H]⁺.

Příklad 598



2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

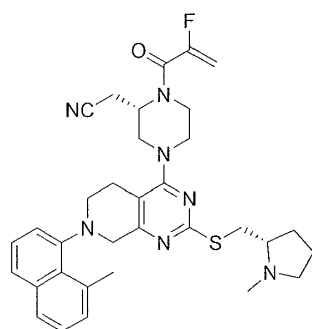


Krok

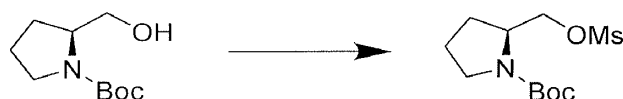
A: 2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril: 2-((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril (30 mg, 0,0508 mmol) byl rozpuštěn v acetonitrilu (508 μ l, 0,0508 mmol) a byl přidán uhličitán cesný (19,9 mg, 0,0610 mmol) v jedné dávce. K této směsi byl poté přidán 1-fluoro-2-jodoetan (3,72 μ l, 0,0458 mmol) a reakce byla míchána při teplotě 60 °C přes noc. Reakce byla ochlazena na teplotu místnosti, pevné látky byly odstraněny filtrací a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl resuspendován ve směsi MeCN : voda 60 : 40

a přečištěn (prep-HPLC) elucí 5→95% MeCN / 0,1% TFA ve vodě / 0,1% TFA. Frakce obsahující požadovaný produkt byly spojeny a rozděleny mezi EtOAc a 1M NaOH a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla extrahována přidavkem EtOAc (2x). Spojená organická fáze byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-(((S)-4-(7-(8-chloronaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-(2-fluoroethyl)pyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (4,8 mg, 0,00755 mmol, výtěžek 14,8 %). ESI+APCI MS m/z 636,3 [M+H]⁺.

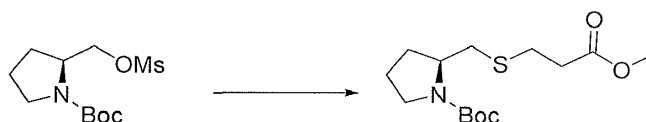
Příklad 599



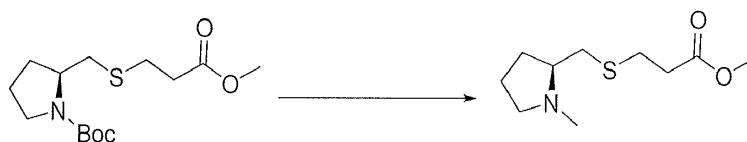
2-(((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



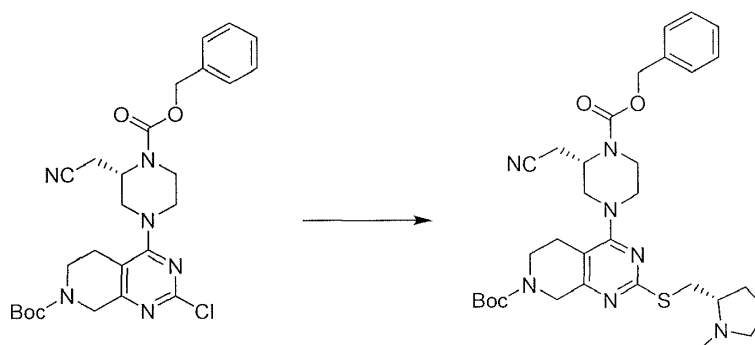
Krok A: terc-butyl(S)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát: K roztoku terc-butyl(S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (3,0 g, 14,91 mmol) v DCM (74,53 ml, 14,91 mmol) ochlazeného na teplotu 0 °C byl přidán N-ethyl-N-isopropylpropan-2-amin (4,01 ml, 22,36 mmol) a následně byl přidán metansulfonylchlorid (1,38 ml, 17,89 mmol) v průběhu 1 minuty a reakce byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Reakce byla následně promyta ve směsi voda / solný roztok v poměru 1 : 1 (10 ml) a vrstvy byly odděleny. Spojená organická fáze byla následně vysušena nad MgSO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Materiál byl následně přečištěn chromatografií za použití 0–10% MeOH v DCM jako elučního činidla za vzniku terc-butyl(S)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (3,786 g, 13,55 mmol, výtěžek 90,9 %).



Krok B: terc-butyl(S)-2-(((3-methoxy-3-oxopropyl)thio)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát: terc-butyl(S)-2-(((methylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát (2,00 g, 7,16 mmol) a Cs₂CO₃ (4,665 g, 14,32 mmol) byl umístěn do dioxanu (10 ml) a míchán 3 hodiny při teplotě místnosti. Byl přidán NaOH (0,5M) a směs byla extrahována DCM. Spojená organická fáze byla zkoncentrována a zbytek přečištěn silikagelem (0–12% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku terc-butyl(S)-2-(((3-methoxy-3-oxopropyl)thio)methyl)pyrrolidin-1-karboxylátu (2,172 g, 7,16 mmol, výtěžek 99 %).



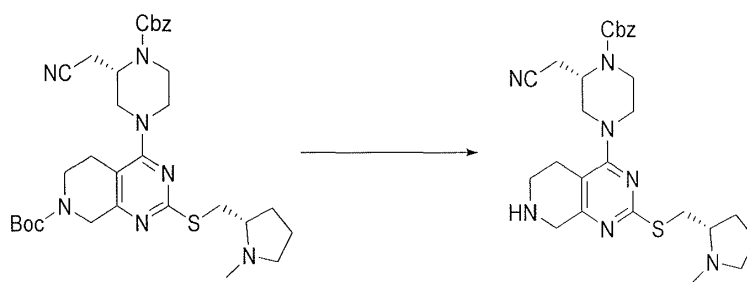
Krok C: Methyl(S)-3-(((1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)propanoát: Do lahvičky byl přidán terc-butyl(S)-2-(((3-methoxy-3-oxopropyl)thio)methyl)pyrrolidin-1-karboxylát (2,172 g, 7,16 mmol) v kyselině mravenčí (6,751 ml, 179,0 mmol) a následně byl přidán formaldehyd (10,76 ml, 143,2 mmol) (37% vodný roztok). Směs byla zahřívána na teplotu 65 °C a míchána po dobu 18 hodin. Reakce byla ochlazena a pomalu byl přidán nasycený hydrouhličitan a směs byla extrahována 10% MeOH v DCM (3 × 20 ml). Extrakty byly spojeny, vysušeny nad MgSO₄ a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn silikagelem (5–20% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku methyl(S)-3-(((1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)propanoátu (186 mg, 0,86 mmol, výtěžek 12 %).



Krok D:

tert-butyl-4-((*S*)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-

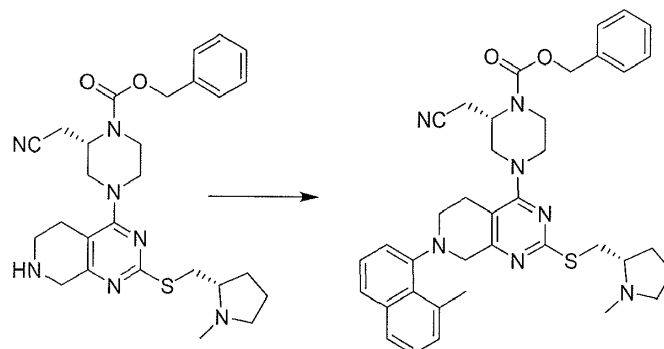
(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát: methyl(*S*)-3-(((1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)propanoát (186 mg, 0,854 mmol) byl umístěn do dioxanu (5 ml). Byl přidán KOtBu (1 708 μ l, 1,71 mmol) a směs byla míchána po dobu 30 minut. Byl přidán *tert*-butyl(*S*)-4-(4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-chloro-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (300 mg, 0,569 mmol) a směs byla zahřáta na teplotu 80 °C po dobu 24 hodin. Směs byla ochlazená, zředěna vodou a extrahována DCM (3 \times 15 ml). Extrakty byly spojeny a zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn silikagelem (0–15% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku *tert*-butyl-4-((*S*)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylátu (72 mg, 0,116 mmol, výtěžek 20,3 %).



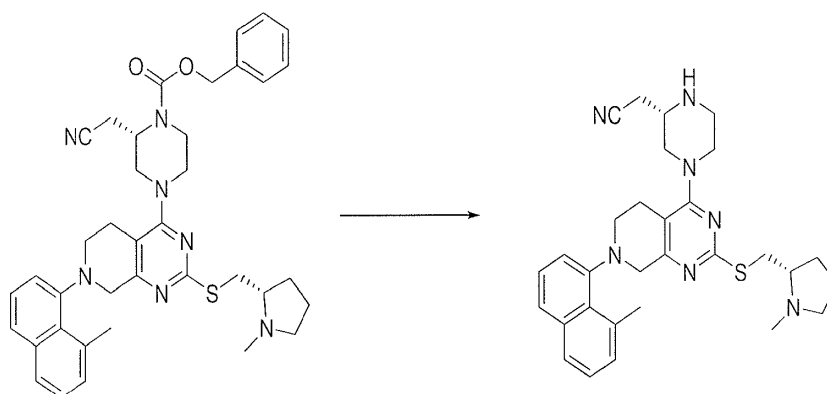
Krok

E: benzyl(*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-

yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-
karboxylát: *tert*-butyl-4-((*S*)-4-((benzyloxy)karbonyl)-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,8-dihydropyrido[3,4-d]pyrimidin-7(6H)-karboxylát (72 mg, 0,12 mmol) byl umístěn do DCM (5 ml) a zchlazen na teplotu 0 °C. Byla přidána HCl (145 μ l, 0,58 mmol) a reakce byla zahřáta na teplotu místnosti a míchána 18 hodin. Reakce byla zkoncentrována a převedena do DCM. Byl přidán nasycený hydrouhličitan a směs byla extrahována DCM (3 \times 20 ml). Organické vrstvy byly spojeny a vysušeny nad MgSO₄ a zkoncentrovány za vzniku benzyl(*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (61 mg, 0,12 mmol).



Krok F: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát: K roztoku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (61 mg, 0,12 mmol) v toluenu (2 ml) byl přidán 1-bromo-8-methylnaftalen (78 mg, 0,35 mmol) a reakce byla odplyněna pomocí argonu po dobu 15 minut, poté následoval přídavek Cs₂CO₃ (190 mg, 0,58 mmol), Pd₂(dba)₃ (21 mg, 0,023 mmol) a XantPhos (27 mg, 0,047 mmol) a reakce byla zahřáta na teplotu 100 °C po dobu 18 hodin. Pevné látky byly odstraněny filtrací a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí chromatografie 1→12% MeOH/DCM s 2% NH₄OH jako aditivem za vzniku benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (54 mg, 0,082 mmol, výtěžek 70 %).

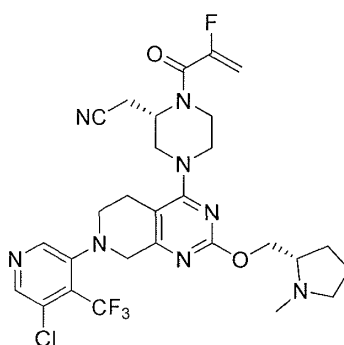


Krok G: 2-(((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: benzyl(S)-2-(kyanomethyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (54 mg, 0,082 mmol) byl umístěn do DCM (10 ml) a reakce byla ochlazena na teplotu

0 °C. Byly přidány AcOH (14,01 µl, 0,244 mmol) a TMS-I (69,67 µl, 0,490 mmol) a reakce byla pomalu zahřívána na teplotu místnosti a míchána po dobu 1 hodiny. Byl přidán nasycený hydrouhličitan a směs byla extrahována DCM. Extrakty byly zkoncentrovány a zbytek byl přečištěn chromatografií na reverzní fázi (5–95% MeCN ve vodě s 0,1% TFA). Izolovaný produkt byl poté převeden na volnou bázi v DCM a přidáním nasyceného hydrouhličitanu. Organická vrstva byla oddělena, vysušena nad MgSO₄ a zkoncentrována za vzniku 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitrilu (8 mg, 0,15 mmol, 19 %).

Krok H: 2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril: Při teplotě 0 °C byl k roztoku N,N-dimethylformamidu (152 µl, 0,015 mmol) přidán 2-((S)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (8,0 mg, 0,015 mmol) a triethylamin (7,37 µl, 0,053 mmol). Reakční směs byla intenzivně míchána a současně byla v jedné dávce přidána kyselina 2-fluoroakrylová (4,10 mg, 0,046 mmol). Dále byl do míchané směsi pomalu přidán cyklický anhydrid kyseliny 1-propanfosfonové (13,5 µl, 0,023 mmol). Reakce byla míchána při teplotě místnosti po dobu 20 minut. Byla přidána voda a směs byla extrahována DCM a extrakty byly zkoncentrovány. Zbytek byl přečištěn silikagelem (0–12% MeOH v DCM s 0,25% NH₄OH) za vzniku 2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (2,3 mg, 0,0038 mmol, výtěžek 25,3 %). ES+APCI MS m/z 600,3 [M+H]⁺.

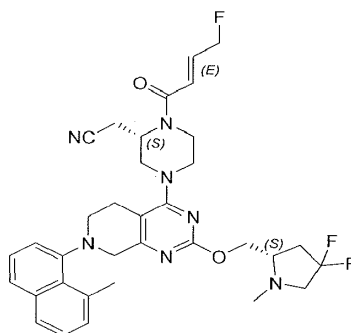
Příklad 600



2-((S)-4-(7-(5-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

2-((S)-4-(7-(5-chloro-4-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril byl připraven podle **příkladu 359** substitucí 3,5-dichloro-4-(trifluoromethyl)pyridinu za 1-bromo-8-methylnaftalen v kroku A. ES+APCI MS m/z 623,2 [M+H]⁺.

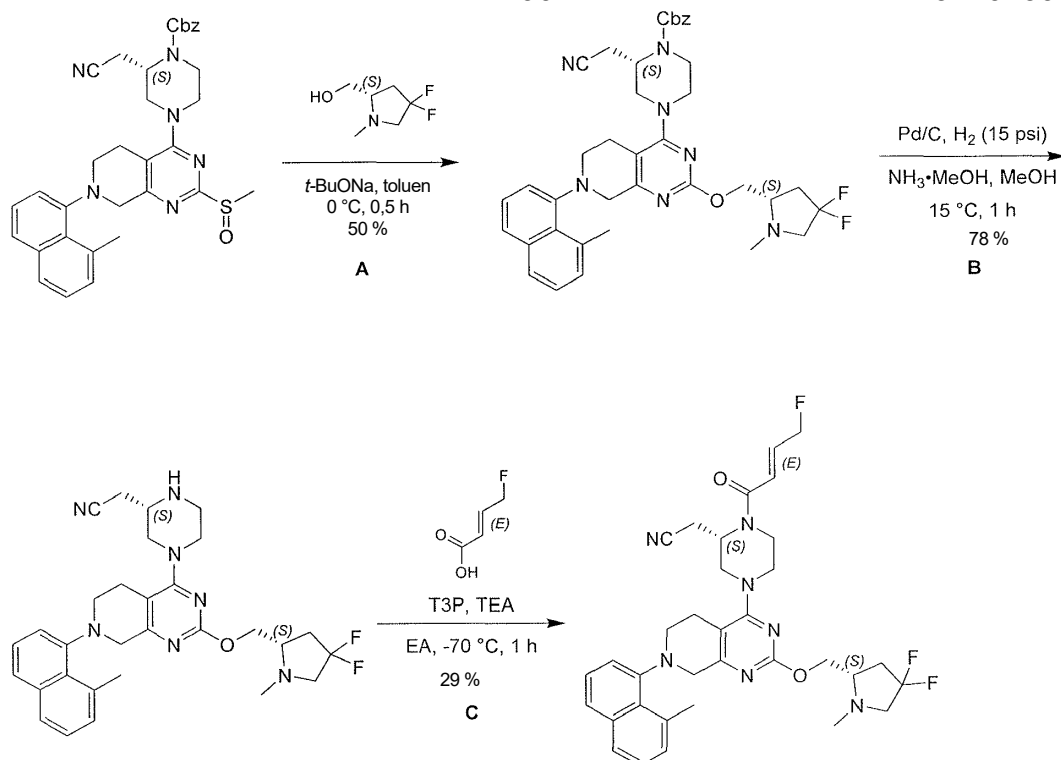
Příklad 601



2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril

1190

EP3710439 B1



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-4,4-difluoro-1-

methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-

d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-

methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-

1-karboxylátu (500 mg, 841 μmol , 1 eq) a [(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-

yl]metanolu (191 mg, 1,26 mmol, 1,5 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán $t\text{-BuONa}$ (162 mg,

1,68 mmol, 2 eq). Směs byla míchána při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu

30 minut. Při dokončení byla směs zředěna vodou (10 ml) a extrahována EtOAc

(2 \times 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu.

Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril].

Požadované frakce byly jímány, neutralizovány NaHCO_3 , zkoncentrovány ve vakuu za

účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 \times 100 ml). Organické vrstvy byly

vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-

(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-

1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg,

418 μmol , výtěžek 50 %, 95% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:

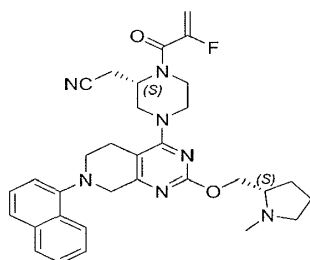
682.

Krok B: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-piperolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (260 mg, 381 μ mol, 1 eq) v MeOH (4 ml) byl přidán Pd/C (120 mg, 10% čistota) a NH₃/MeOH (3 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 15 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (180 mg, 296 μ mol, výtěžek 78 %, 90% čistota) jako žluté pevné látky, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 548.

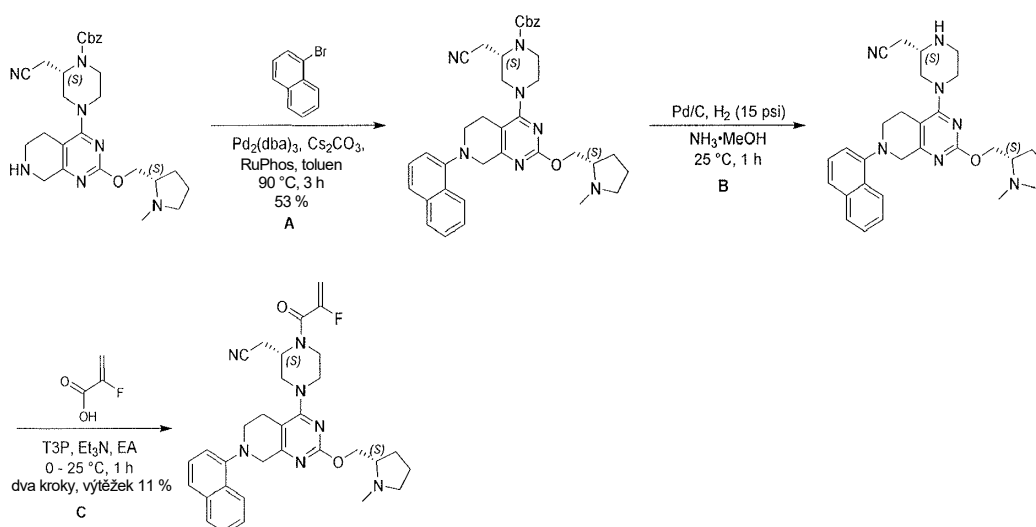
Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl] methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (150 mg, 274 μ mol, 1 eq), TEA (222 mg, 2,19 mmol, 305 μ l, 8 eq) a kyseliny (E)-4-fluorobut-2-enové (57,0 mg, 548 μ mol, 2 eq) v EA (3 ml) byl přidán T3P (523 mg, 822 μ mol, 489 μ l, 50% čistota v EA, 3 eq) při teplotě -70 °C. Směs byla míchána při teplotě -70 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna 1M HCl (2,2 ml) při teplotě -70 °C, míchána, dokud všechen led neroztál. Vrstvy byly odděleny. Organická vrstva byla alkalizována nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na hodnotu pH = 8 a extrahována ethylacetátem (15 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií (Al₂O₃, EtOAc/MeOH 1/0 až 20/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55 % – 85 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (50,6 mg, 78 μ mol, výtěžek 29 %, 98% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 634.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,70 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45–7,38 (m, 1H), 7,38–7,32 (m, 1H), 7,27–7,18 (m, 2H), 7,09–6,93 (m, 1H), 6,60 (br d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,32–4,93 (m, 3H), 4,64 (br s, 1H), 4,45 (td, J = 5,2, 11,2 Hz, 1H), 4,32–3,63 (m, 6H), 3,58–3,36 (m, 3H), 3,25–2,96 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,88–2,77 (m, 1H), 2,75–2,50 (m, 3H), 2,46 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 2,34–2,15 (m, 1H).

Příklad 602



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 593 μmol , 1,0 eq), 1-bromonaftalenu (184 mg, 890 μmol , 124 μl , 1,5 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (54,3 mg, 59,3 μmol , 0,1 eq), Cs_2CO_3 (483 mg, 1,48 mmol, 2,5 eq) a RuPhos (55,4 mg, 119 μmol , 0,2 eq) v toluenu (10 ml) byla třikrát odplyněna

a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 3 hodin v atmosféře N₂. Při dokončení byla směs zředěna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (1 × 50 ml) a spojená organická vrstva byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na HPLC koloně s reverzní fází (podmínky 0,1% FA). Zbytek byl alkalizován nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH~8 a poté extrahován ethylacetátem (2 × 25 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 317 μmol, výtěžek 53 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 632.

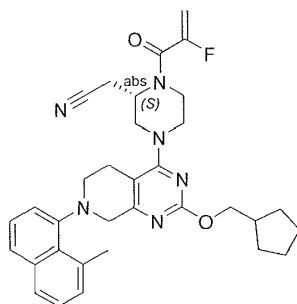
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 158 μmol, 1,0 eq) v MeOH (10 ml) byl přidán Pd/C (20 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (8 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (70 mg, surový) jako žlutý olej a byl použit v dalších krocích bez dalšího čištění. LCMS [ESI, M+1]: 498.

Krok C: 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60 mg, 121 μmol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (21,7 mg, 241 μmol, 2,0 eq) a Et₃N (97,6 mg, 965 μmol, 134 μl, 8,0 eq) v ethylacetátu (6 ml) byl přidán T3P (230 mg, 362 μmol, 215 μl, 50% čistota, 3,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0–25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (6 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta solným roztokem (1 × 10 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Směs byla přečištěna sloupcovou

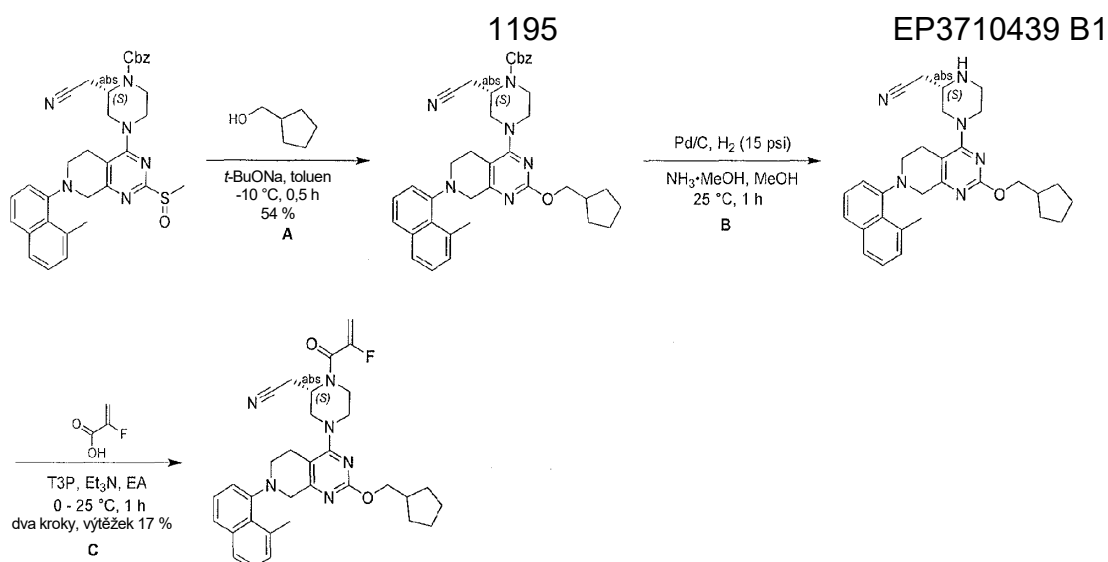
chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 20/1 až 5/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 60 % – 78 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (7,23 mg, 12,7 μmol, výtěžek 11 %, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 571.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,27–8,16 (m, 1H), 7,91–7,81 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,55–7,47 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,56–5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,2, 16,8 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,41 (dd, *J* = 5,2, 10,8 Hz, 1H), 4,34–4,24 (m, 2H), 4,22–3,96 (m, 4H), 3,75–3,21 (m, 4H), 3,12 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,04–2,92 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,38–2,23 (m, 1H), 2,15–1,99 (m, 1H), 1,94–1,73 (m, 3H).

Příklad 603



2-[(2*S*)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku cyklopentylmetanolu (50,5 mg, 504 μmol , 54,6 μl , 3,0 eq) a benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 168 μmol , 1,0 eq) v toluenu (5 ml) byl přidán *t*-BuONa (48,5 mg, 504 μmol , 3,0 eq) při teplotě -10 °C. Směs byla míchána při teplotě -10 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (5 ml) při teplotě -10 °C a poté extrahována ethylacetátem (2 \times 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 50/1 až 3/1). Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (58 mg, 91,6 μmol , výtěžek 54 %, 99,6% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 631.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,46–7,30 (m, 7H), 7,26–7,16 (m, 2H), 5,27–5,15 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,32–3,72 (m, 7H), 3,59–3,30 (m, 2H), 3,24–2,87 (m, 7H), 2,87–2,30 (m, 4H), 1,90–1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,57–1,51 (m, 1H), 1,42–1,21 (m, 3H).

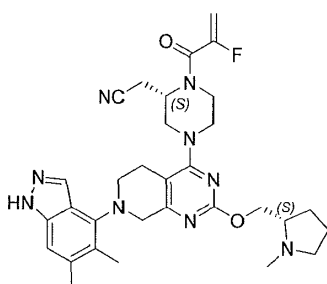
Krok B: 2-[(2S)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (58 mg, 92,0 μmol , 1,0 eq)

v MeOH (3 ml) byl přidán Pd/C (20 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (2 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Byl získán 2-[(2S)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (34 mg, surový) jako žlutý olej a byl použit v dalších krocích bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 497.

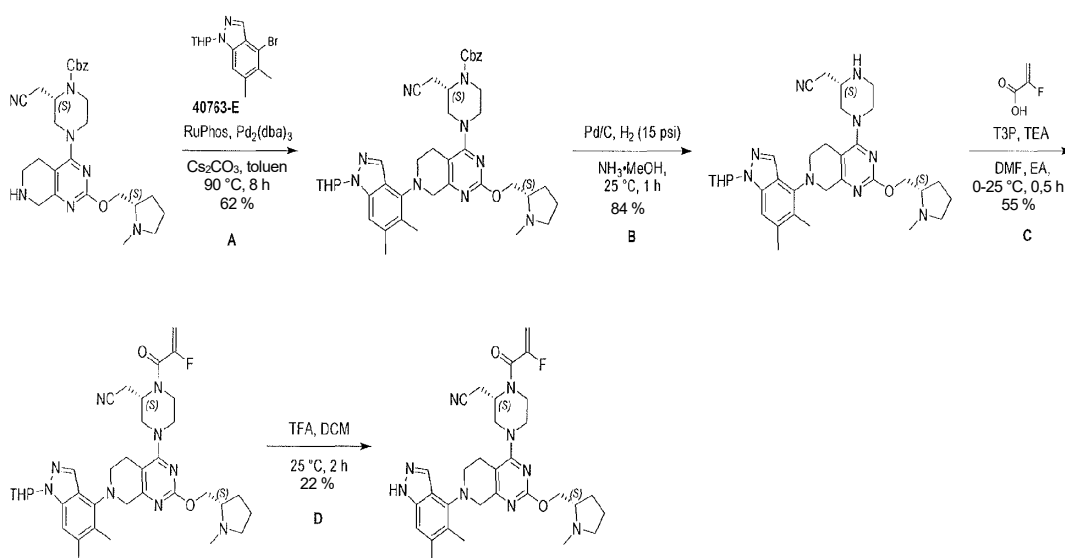
Krok C: 2-[(2S)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (30 mg, 60,4 μmol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (16,3 mg, 181 μmol, 3,0 eq) a Et₃N (55,0 mg, 544 μmol, 75,7 μl, 9,0 eq) v EA (2,0 ml) byl přidán T3P (154 mg, 242 μmol, 144 μl, 50% čistota, 4,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (6 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta solným roztokem (1 × 10 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 1/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 65 % – 95 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-(cyklopentylmethoxy)-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (8,85 mg, 15,3 μmol, výtěžek ve dvou krocích 17 %, čistota 98,2 %) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 569.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,70 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,46–7,36 (m, 1H), 7,36–7,31 (m, 1H), 7,27–7,17 (m, 2H), 5,56–5,32 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,33–3,98 (m, 5H), 3,95–3,72 (m, 2H), 3,60–3,39 (m, 2H), 3,30–2,96 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,91–2,73 (m, 2H), 2,69–2,54 (m, 1H), 2,45–2,29 (m, 1H), 1,93–1,74 (m, 2H), 1,69–1,62 (m, 2H), 1,60–1,53 (m, 2H), 1,45–1,25 (m, 2H).

Příklad 604



2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (1 g, 1,98 mmol, 1 eq), 4-bromo-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (795 mg, 2,57 mmol, 1,3 eq), RuPhos (369 mg, 791 umol, 0,4 eq), Cs₂CO₃ (1,61 g, 4,94 mmol, 2,5 eq) a Pd₂(dba)₃ (362 mg, 396 umol, 0,2 eq) v toluenu (20 ml) byla odplyněna a poté zahřáta na teplotu 90 °C po dobu 8 hodin v N₂. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány pevným NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc

(2 × 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (900 mg, 1,23 mmol, výtěžek 62 %, 100% čistota) jako hnědé pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,98 (s, 1H), 7,43–7,33 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,66 (dd, *J* = 2,8, 9,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,39 (dd, *J* = 4,8, 10,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,18–4,14 (m, 1H), 4,04 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,95–3,84 (m, 1H), 3,75 (dt, *J* = 2,8, 10,8 Hz, 1H), 3,50 (br t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,13–2,98 (m, 2H), 2,95–2,52 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30–2,23 (m, 1H), 2,22–2,11 (m, 1H), 2,07 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,89–1,63 (m, 8H).

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (0,9 g, 1,23 mmol, 1 eq) v MeOH (20 ml) byl přidán NH₃•MeOH (20 ml, 20% čistota) a Pd/C (0,45 g, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byl katalyzátor odstraněn filtrací přes celitovou zátku. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (620 mg, 1,03 mmol, výtěžek 84 %, 100% čistota) jako žlutá pevná látka, která byla použita přímo v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 600.

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[*(2S)*-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (600 mg, 1,00 mmol, 1 eq) v DMF (8 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (180 mg, 2,00 mmol, 2 eq) v EA (4 ml) a TEA (304 mg, 3,00 mmol, 414 μl, 3 eq) a poté T3P (955 mg,

1,50 mmol, 892 μ l, 50% čistota v EtOAc, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (20 ml) a extrahována EtOAc (3 \times 20 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány pevným NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (3 \times 100 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (380 mg, 554 μ mol, výtěžek 55 %, 98% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 672.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,98 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,66 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1H), 5,51–5,32 (m, 1H), 5,25 (br dd, J = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,09–4,59 (m, 1H), 4,44–4,33 (m, 1H), 4,26 (br s, 2H), 4,19–4,14 (m, 1H), 4,05 (br d, J = 14,4 Hz, 2H), 4,00–3,91 (m, 1H), 3,76 (dt, J = 2,4, 11,2 Hz, 1H), 3,59–3,39 (m, 3H), 3,37–3,21 (m, 1H), 3,14–3,02 (m, 2H), 2,90–2,52 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,29–2,23 (m, 1H), 2,22–2,08 (m, 2H), 1,90–1,69 (m, 8H).

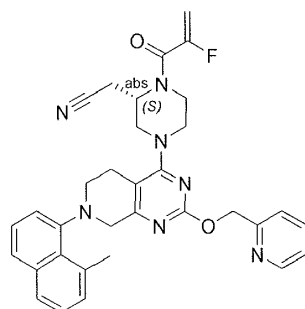
Krok

D: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (360 mg, 536 μ mol, 1 eq) v DCM (0,4 ml) byla přidána TFA (1,22 g, 10,7 mmol, 794 μ l, 20 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Při dokončení byla směs zředěna DCM (10 ml) a neutralizována nasyceným roztokem NaHCO₃. Oddělená vodná vrstva byla extrahována DCM (2 \times 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, neutralizovány pevným NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány EtOAc (2 \times 15 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 μ m; mobilní fáze: [voda

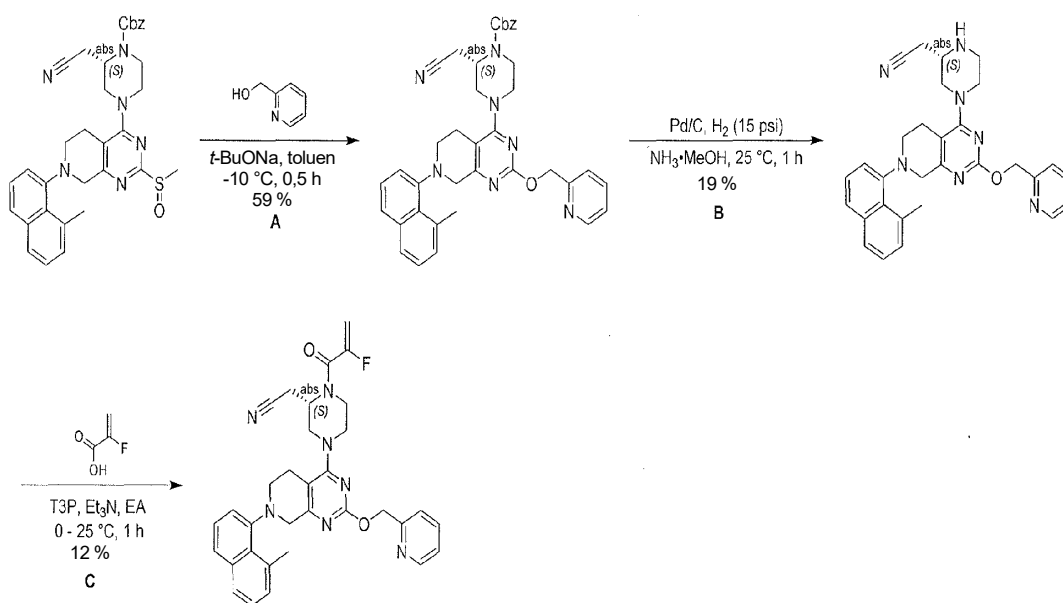
(0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-577-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitrilu (73,3 mg, 120 μmol, výtěžek 22 %, 96,6% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 588.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 9,97 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,55–5,31 (m, 1H), 5,26 (dd, *J* = 3,6, 16,8 Hz, 1H), 5,08–4,50 (m, 1H), 4,39 (dd, *J* = 4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,20–3,68 (m, 4H), 3,65–3,27 (m, 4H), 3,10 (br t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,02–2,72 (m, 4H), 2,71–2,60 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,31–2,24 (m, 1H), 2,12–2,01 (m, 1H), 1,93–1,73 (m, 3H).

Příklad 605



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido-3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát.

K roztoku 2-pyridylmetanolu (55,1 mg, 504 μ mol, 48,7 μ l, 3,0 eq) a benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 168 μ mol, 1,0 eq) v toluenu (5,00 ml) byl přidán t-BuONa (48,5 mg, 504 μ mol, 3,0 eq) při teplotě -10 °C. Směs byla míchána při teplotě 10 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna vodou (5,00 ml) a extrahována ethylacetátem (2 \times 10 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 50/1 až 1/1). Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (64,0 mg, 98,8 μ mol, výtěžek 59 %, 98,8% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 641.

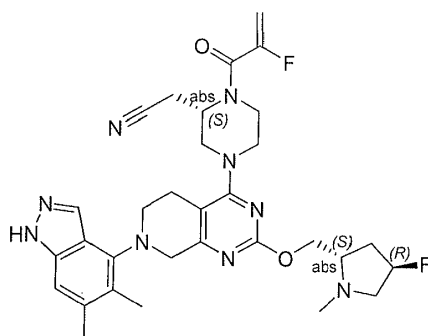
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (64,0 mg, 100 μ mol, 1,0 eq) v MeOH (3,00 ml) byl přidán Pd/C (20,0 mg, 10% čistota) a NH₃•MeOH (2,00 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, dichlormetan/metanol = 100/1 až 8/1). Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (15,0 mg, 19,3 μ mol, výtěžek 19 %, 64,9% čistota) jako žlutý olej. LCMS [ESI, M+1]: 506.

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (10,0 mg, 19,8 μ mol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (5,34 mg, 59,3 μ mol, 3,0 eq) a Et₃N (18,0 mg, 178 μ mol, 24,8 μ l, 9,0 eq) v EtOAc (2,00 ml) byl přidán T3P (50,3 mg, 79,1 μ mol,

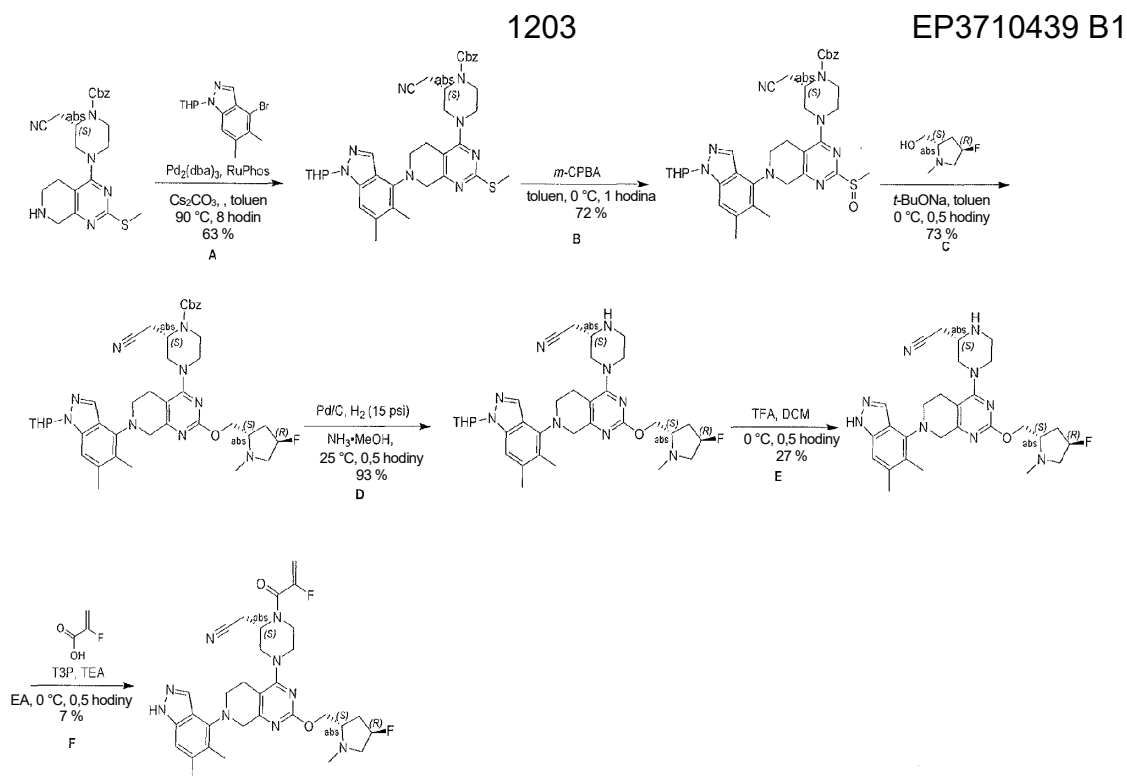
47,1 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 4,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (3,00 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta solným roztokem (1 \times 10 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 50/1 až 10/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * Sum; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 50 % – 80 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-(2-pyridylmethoxy)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (1,41 mg, 2,44 μ mol, výtěžek 12 %, 99,8% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 579.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,61–8,55 (m, 1H), 7,74–7,62 (m, 3H), 7,55–7,48 (m, 1H), 7,45–7,32 (m, 2H), 7,26–7,17 (m, 3H), 5,52–5,48 (m, 2H), 5,47–5,33 (m, 1H), 5,25 (dd, *J* = 3,6, 17,2 Hz, 1H), 4,79 (br s, 1H), 4,38–3,73 (m, 6H), 3,61–3,41 (m, 2H), 3,26–3,12 (m, 2H), 3,09–2,95 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85–2,56 (m, 2H).

Příklad 606



2-((S)-4-(7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-(((2S,4R)-4-fluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (5,0 g, 11,4 mmol, 1,0 eq), 4-bromo-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (7,05 g, 22,8 mmol, 2,0 eq), Pd₂(dba)₃ (2,09 g, 2,28 mmol, 0,2 eq), RuPhos (2,13 g, 4,56 mmol, 0,4 eq) a Cs₂CO₃ (9,29 g, 28,5 mmol, 2,5 eq) v toluenu (100 ml) byla třikrát odplyněna a probublána N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 2/1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylát (4,90 g, 7,20 mmol, výtěžek 63 %, 98% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 667.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,98 (s, 1H), 7,50–7,31 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,66 (dd, $J=2,4$, 9,6 Hz, 1H), 5,27–5,13 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,13–3,97 (m, 3H), 3,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,81–3,68 (m, 1H), 3,51 (t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,04 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,93–2,66 (m, 4H), 2,62–2,48 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23–2,12 (m, 1H), 2,11–2,05 (m, 1H), 1,85–1,67 (m, 3H).

Krok B: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 749 μmol , 1,0 eq.) v toluenu (10 ml) byl přidán *m*-CPBA (152 mg, 749 μmol , čistota 85 %, 1,0 eq.). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (10 ml) a upravena na pH~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 . Směs byla následně extrahována ethylacetátem (3×20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 539 μmol , výtěžek 72 %, 92% čistota) jako žlutá pevná látka a použita v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 683.

Krok C: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (350 mg, 512 μmol , 1,0 eq.) v toluenu (10 ml) byl přidán *t*-BuONa (148 mg, 1,54 mmol, 3,0 eq.) a [(2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol (136 mg, 1,03 mmol, 2,0 eq.). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány

a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (280 mg, 372 μmol, výtěžek 73 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 752.

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (230 mg, 306 μmol, 1,0 eq) v metanolu (2,0 ml) byl přidán Pd/C (50,0 mg, 10% čistota) a NH₃/metanol (1,00 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (180 mg, 285 μmol, výtěžek 93 %, 98% čistota) jako žlutá pevná látka, která byla použita v dalším kroku bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 618.

Krok D: 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-[[2S,4R)-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (30 mg, 48,6 μmol, 1,0 eq) v dichlormetanu (300 μl) byla přidána TFA (221 mg, 1,94 mmol, 144 μl, 40 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a zředěna vodou (10 ml). Směs byla upravena na pH~8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována dichlormetanem (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty

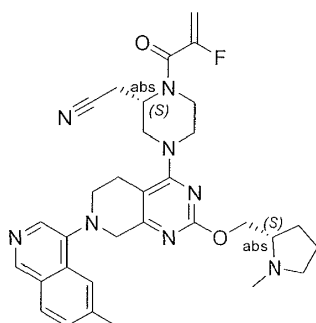
solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * Sum; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 26 % – 56 %, 1 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (7,08 mg, 13,1 μmol, výtěžek 27 %, 98,5% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 534.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 10,14 (br s, 1H), 8,04 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,32–5,03 (m, 1H), 4,44 (dd, *J*=4,4, 11,2 Hz, 1H), 4,33–4,19 (m, 3H), 4,00 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,82 (br d, *J*=12,0 Hz, 1H), 3,65–3,41 (m, 3H), 3,27 (br d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,17–2,95 (m, 4H), 2,90 (br dd, *J*=10,0, 12,4 Hz, 1H), 2,83–2,47 (m, 8H), 2,41 (s, 3H), 2,38–2,23 (m, 4H), 2,09–1,90 (m, 1H).

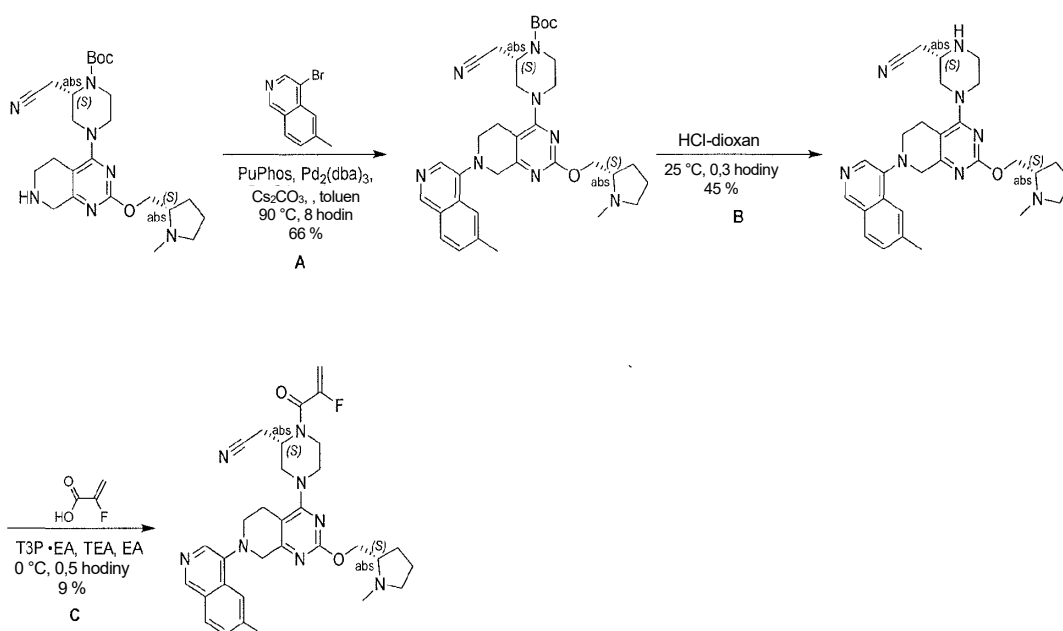
Krok E: 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, 187 μmol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (25,3 mg, 281 μmol, 1,5 eq) v ethylacetátu (2,0 ml) byl přidán T3P (477 mg, 749 μmol, 446 μl, 50% čistota v ethylacetátu, 4,0 eq) a TEA (114 mg, 1,12 mmol, 156 μl, 6,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 38 % – 68 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-2-[[*(2S,4R)*]-4-fluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (8 mg, 12,8 μmol, výtěžek 7 %, 96,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 606.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 10,03 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,42 (dd, $J=6,4$ Hz, $J=47,2$ Hz 1H), 5,31–5,05 (m, 2H), 5,04–3,76 (m, 9H), 3,65–3,47 (m, 3H), 3,42–3,25 (m, 1H), 3,20–2,70 (m, 6H) 2,70–2,55 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,38–2,25 (m, 4H), 2,10–1,87 (m, 1H).

Příklad 607



2-((*S*)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(6-methylisochinolin-4-yl)-2-(((*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-methyl-4-isochinolyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (250 mg, 530 μmol , 1,0 eq), 4-bromo-6-methyl-isochinolinu (235 mg,

1,06 mmol, 2,0 eq), RuPhos (98,9 mg, 212 μ mol, 0,4 eq), Pd₂(dba)₃ (97,1 mg, 106 μ mol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (432 mg, 1,33 mmol, 2,5 eq) v toluenu (5 ml) byla třikrát odplyněna a profukována N₂ a poté byla směs míchána při teplotě 90 °C po dobu 8 hodin v atmosféře N₂. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-methyl-4-isochinoly)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (230 mg, 349 μ mol, výtěžek 66 %, čistota 93 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 613.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(6-methyl-4-isochinoly)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku *tert*-butyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-methyl-4-isochinoly)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50 mg, 81,6 μ mol, 1,0 eq) v dioxanu (400 μ l) byla přidána HCl/dioxan (4 M, 408 μ l). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,3 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a zředěna vodou (10 ml). Směs byla upravena na pH~8 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována dichlormetanem (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * Sum; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 28 % – 58 %, 1 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(6-methyl-4-isochinoly)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (19 mg, 37 μ mol, výtěžek 45 %, 99,9% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 513.

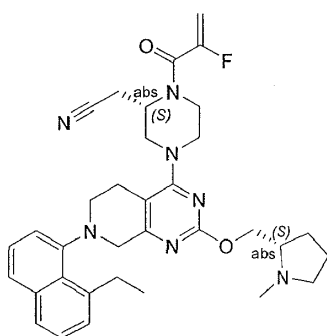
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,94 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,92–7,83 (m, 2H), 7,45 (dd, *J*=1,2, 8,4 Hz, 1H), 4,40 (dd, *J*=4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,17

(dd, $J=6,8, 10,8$ Hz, 1H), 4,03 (br d, $J=12,8$ Hz, 1H), 3,86 (br d, $J=12,4$ Hz, 1H), 3,42 (br t, $J=5,2$ Hz, 2H), 3,33–3,22 (m, 1H), 3,17–2,80 (m, 7H), 2,72–2,63 (m, 1H), 2,61–2,52 (m, 5H), 2,47 (s, 3H), 2,33–2,23 (m, 1H), 2,11–2,06 (m, 1H), 1,89–1,68 (m, 3H).

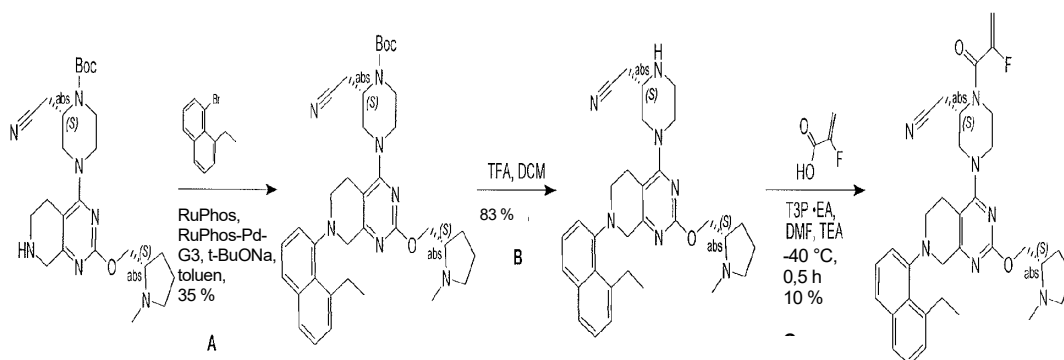
Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(6-methyl-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(6-methyl-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 195 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (35,1 mg, 390 μ mol, 2,0 eq) v ethylacetátu (2 ml) byl přidán T3P (372 mg, 585 μ mol, 348 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 3,0 eq) a TEA (158 mg, 1,56 mmol, 217 μ l, 8,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 38 % – 62 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(6-methyl-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (11 mg, 18,6 μ mol, výtěžek 9 %, 98,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 585.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,96 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,93–7,85 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=1,2, 8,4$ Hz, 1H), 5,49–5,36 (m, 1H), 5,26 (dd, $J=3,6, 16,8$ Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,50–4,29 (m, 3H), 4,27–3,96 (m, 4H), 3,61–3,30 (m, 4H), 3,22–3,06 (m, 2H), 3,04–2,77 (m, 4H), 2,75–2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,31–2,29 (m, 1H), 2,15–1,97 (m, 1H), 1,80–1,77 (m, 3H).

Příklad 608



2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (240 mg, 508,91 μmol , 1 eq), t-BuONa (146,72 mg, 1,53 mmol, 3 eq), RuPhos (47,50 mg, 101,78 μmol , 0,2 eq) a RuPhos Pd G3 (85,13 mg, 101,78 μmol , 0,2 eq) v toluenu (5 ml) byl přidán 1-bromo-8-ethyl-naftalen (239,31 mg, 1,02 mmol, 2 eq). Po 12 hodinách míchání při teplotě 90 °C byla k reakční směsi přidána voda (10 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem (10 ml \times 3). Organická vrstva byla vysušena nad Na_2SO_4 , přefiltrována a zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí HPLC na koloně typu „flash“ s reverzní fází (C18, 0,1% FA ve vodě, 0–45% MeCN). Byl získán produkt terc-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[[2-(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-

karboxylát (113 mg, 180,57 μmol , výtěžek 35,48 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:626.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku tert-butyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (103 mg, 164,59 μmol , 1 eq) v DCM (2 ml) byla přidána TFA (2 ml) při teplotě 25 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zklidněna přidáním nasyceného vodného roztoku NaHSO₃ (20 ml) při teplotě 25 °C, dokud hodnota pH nebyl rovna 8, a poté byla extrahována ethylacetátem (3 × 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (81 mg, surový) jako pevná bílá látka. LCMS [ESI, M+1]: 526.

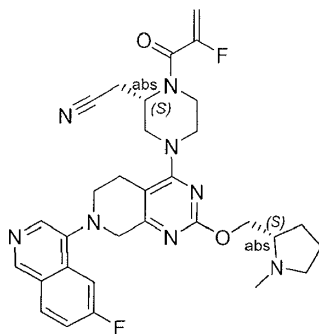
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,66–7,55 (m, 2H), 7,37–7,25 (m, 2H), 7,25–7,20 (m, 1H), 7,19–7,14 (m, 1H), 4,36–4,26 (m, 1H), 4,21–4,02 (m, 2H), 4,00–3,62 (m, 3H), 3,56–2,73 (m, 11H), 2,65–2,34 (m, 7H), 2,26–2,14 (m, 1H), 2,02–1,88 (m, 1H), 1,82–1,62 (m, 4H), 1,13–1,02 (m, 3H).

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-ethyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (61 mg, 116,04 μmol , 1 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (20,90 mg, 232,08 μmol , 2 eq) v DMF (10 ml) byla přidána TEA (281,81 mg, 2,78 mmol, 387,63 μl , 24 eq) a T3P (332,29 mg, 1,04 mmol, 310,55 μl , 9 eq) při teplotě -40 °C. Po přidání byla směs míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Směs byla zředěna vodou (3 × 20 ml) a zředěna ethylacetátem (3 × 20 ml). Organická vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 20 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55 % – 85 %, 10 min). Směs byla zředěna vodou (3 × 20 ml) a zředěna ethylacetátem (3 × 20 ml). Organická

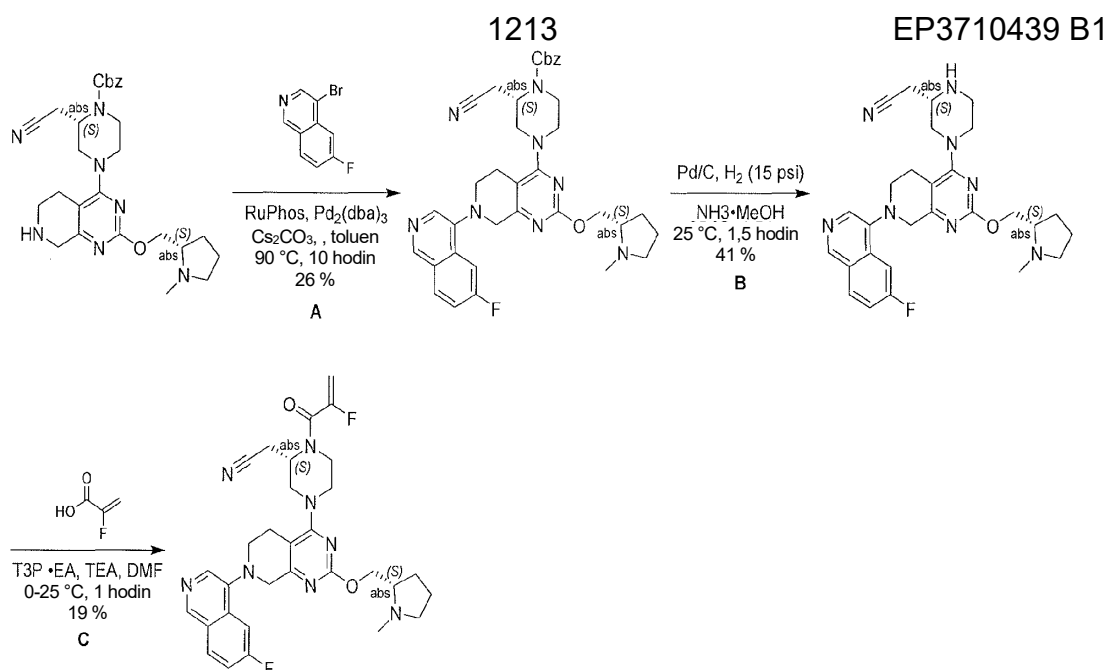
vrstva byla promyta solným roztokem (1 × 20 ml), vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu za vzniku 2-[(2*S*)-4-[7-(8-ethyl 1-naftyl)-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (7 mg, 11,63 μmol, výtěžek 10,02 %, 99,3% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:598.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,67–7,54 (m, 2H), 7,39–7,26 (m, 2H), 7,25–7,20 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,45–5,24 (m, 1H), 5,23–5,12 (m, 1H), 4,95–4,58 (m, 1H), 4,33–4,25 (m, 1H), 4,25–3,63 (m, 6H), 3,57–3,33 (m, 3H), 3,21–2,49 (m, 10H), 2,44–2,35 (m, 3H), 2,27–2,15 (m, 1H), 2,03–1,90 (m, 1H), 1,82–1,66 (m, 3H), 1,13–1,04 (m, 3H).

Příklad 609



2-[(2*S*)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinoly)]-2-[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinoly)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 791 μmol , 1,0 eq), 4-bromo-6-fluoro- isochinolinu (215 mg, 949 μmol , 1,2 eq), Cs_2CO_3 (773 mg, 2,37 mmol, 3,0 eq) a RuPhos (148 mg, 316 μmol , 0,4 eq) v toluenu (10 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (145 mg, 158 μmol , 0,2 eq) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána N_2 . Směs byla míchána v N_2 při teplotě 90 °C po dobu 10 hodin. Reakční směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány, alkalizovány pevným NaHCO_3 , zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány ethylacetátem (2 \times 40 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinoly)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (140 mg, 204 μmol , výtěžek 26 %, 95% čistota) jako žluté pevné látky.

Krok B: 2-[[2S)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinoly)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinoly)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (30 mg, 46,1 μmol , 1,0 eq) a $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (0,3 ml, 20% čistota) v MeOH

(0,3 ml) byl přidán Pd/C (10 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1,5 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 30 % – 60 %, 1 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (9,78 mg, 18,9 μmol, výtěžek 41 %, 99,9% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 517.

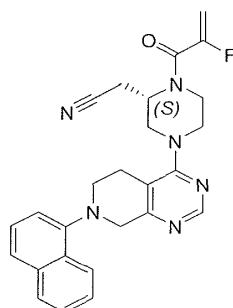
¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 9,00 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (dd, J=5,6, 9,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=2,4, 10,4 Hz, 1H), 7,39 (dt, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 4,41 (dd, J=4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,18 (dd, J=6,8, 10,4 Hz, 1H), 4,02 (br d, J=12,4 Hz, 1H), 3,91–3,82 (m, 1H), 3,47–3,35 (m, 2H), 3,33–3,24 (m, 1H), 3,18–3,07 (m, 3H), 3,07–2,97 (m, 1H), 2,93 (dd, J=9,6, 12,8 Hz, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,73–2,64 (m, 1H), 2,56 (dd, J=2,4, 6,4 Hz, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,34–2,24 (m, 1H), 2,13–2,00 (m, 1H), 1,91–1,76 (m, 3H).

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80 mg, 155 μmol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (41,8 mg, 464 μmol, 3,0 eq) a TEA (235 mg, 2,32 mmol, 323 μl, 15 eq) v ethylacetátu (1,5 ml) a DMF (1 ml) byl přidán T3P (493 mg, 774 μmol, 460 μl, 50% čistota, 5,0 eq) při teplotě 0 °C, směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Do směsi byla přidána voda (10 ml). Směs byla zředěna ethylacetátem (30 ml) a extrahována ethylacetátem (2 × 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad bezvodým Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 40 % – 70 %, 1 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(6-fluoro-4-isochinolyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-

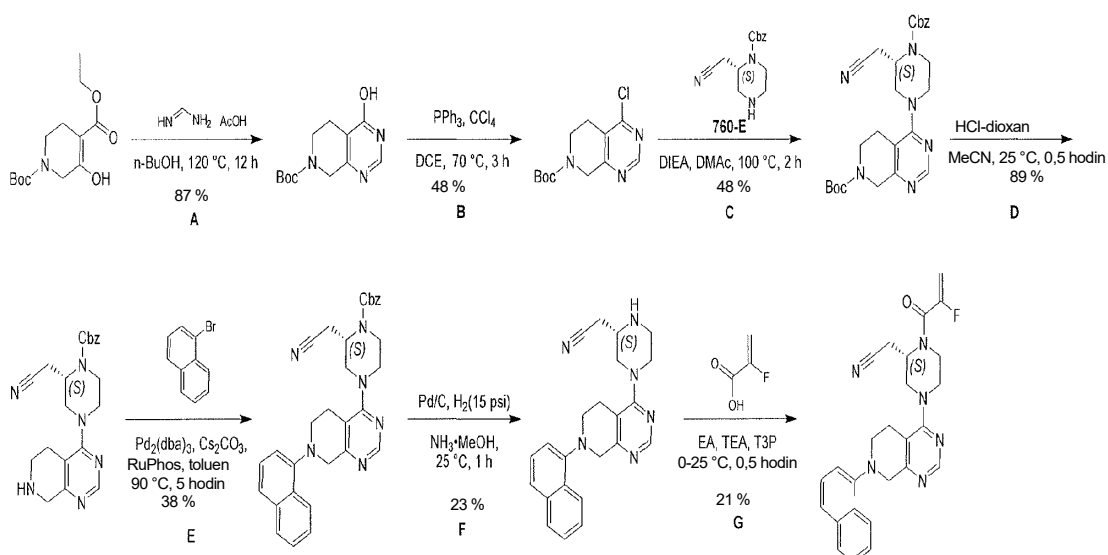
enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (17,4 mg, 29,3 μ mol, výtěžek 19 %, 99,2% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 589.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 9,01 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (dd, $J=5,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,73 (dd, $J=2,4, 10,4$ Hz, 1H), 7,40 (dt, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 5,52–5,35 (m, 1H), 5,27 (dd, $J=3,6, 17,2$ Hz, 1H), 5,02–4,62 (m, 1H), 4,46–4,38 (m, 1H), 4,36–4,25 (m, 2H), 4,24–4,07 (m, 3H), 4,02 (br d, $J=13,2$ Hz, 1H), 3,62–3,29 (m, 4H), 3,13 (br s, 2H), 3,03–2,93 (m, 2H), 2,91–2,77 (m, 2H), 2,72 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (br d, $J=8,4$ Hz, 1H), 2,13–2,02 (m, 1H), 1,92–1,70 (m, 3H).

Příklad 610



(*S*)-2-(1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(naftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: *tert*-butyl-4-hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Ke směsi O1-*tert*-butyl-O4-ethyl-3-oxopiperidin-1,4-dikarboxylátu (5,00 g, 18,4 mmol, 1,00 eq) v n-BuOH (30,0 ml) byla přidána kyselina octová;metanimidamid

(9,59 g, 92,2 mmol, 5,00 eq) v dávce. Směs byla míchána při teplotě 120 °C po dobu 12 hodin. Směs byla zkoncentrována pro odstranění rozpouštědla. Zbytek byl přidán do vody (30,0 ml) a přefiltrován. Precipitát byl promyt vodou (30,0 ml) a zkoncentrován. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Byla získána sloučenina *tert*-butyl-4-hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (4,10 g, 16,1 mmol, výtěžek 87 %, 98,4% čistota) ve formě hnědé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 196.

Krok B: *tert*-butyl-4-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl-4-hydroxy-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (3,30 g, 13,1 mmol, 1,00 eq) v DCE (60,0 ml) byl přidán PPh₃ (6,89 g, 26,3 mmol, 2,00 eq), CCl₄ (6,06 g, 39,4 mmol, 3,79 ml, 3,00 eq) v dávce v N₂. Směs byla míchána při teplotě 70 °C po dobu 3 hodin. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 1/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl-4-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*J*]pyrimidin-7-karboxylát (2,54 g, 9,42 mmol, výtěžek 72 %, 100% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 214.

Krok C: *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl-4-chloro-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (1,30 g, 4,82 mmol, 1,00 eq) a benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,00 g, 3,86 mmol, 0,80 eq) v DMAc (30,0 ml) byl přidán DIEA (3,11 g, 24,1 mmol, 4,20 ml, 5,00 eq) v N₂. Směs byla míchána při teplotě 100 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (100 ml). Organické vrstvy byly promyty vodou (30 ml × 2) a solným roztokem (30 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 20/1 až 0/1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylát (1,18 g, 2,30 mmol, výtěžek 48 %, 96% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 493.

Krok D: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl) piperazin-1-karboxylát. Ke směsi *tert*-butyl-4-[(3*S*)-4-

benzyloxykarbonyl-3-(kyanomethyl)piperazin-1-yl]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-7-karboxylátu (1,20 g, 2,44 mmol, 1,00 eq) v acetonitrilu (10,0 ml) byla přidána HCl/dioxan (4,00 M, 12,2 ml, 20,0 eq) v dávce při teplotě 25 °C v N₂. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Reakční směs byla zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Surový produkt byl použit v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. Sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát (883 mg, 2,16 mmol, výtěžek 89 %, 96% čistota) byla získána jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 393.

Krok E: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 764 μmol, 1,00 eq) a 1-bromonaftalenu (317 mg, 1,53 mmol, 212 ul, 2,00 eq) v toluenu (15,0 ml) byl přidán Pd₂(dba)₃ (140 mg, 153 μmol, 0,20 eq), RuPhos (143 mg, 306 μmol, 0,40 eq), Cs₂CO₃ (747 mg, 2,29 mmol, 3,00 eq) v jedné dávce v N₂. Směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (20,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (20,0 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO₃ (5,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (50,0 ml × 2). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (150 mg, 289 μmol, výtěžek 38 %) jako žlutá pevná látka.

Krok F: 2-[(2*S*)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50,0 mg, 96,4 μmol, 1,00 eq) v MeOH (3,00 ml) byl přidán Pd/C (30,0 mg, 10% čistota), NH₃•MeOH (0,50 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v atmosféře H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za

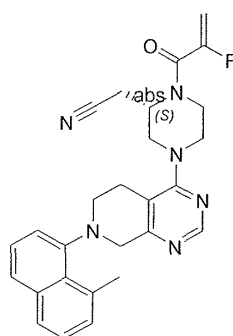
vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 × 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 35 % – 59 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (8,63 mg, 22,4 μmol, výtěžek 23 %, 99,8% čistota) jako bělavá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 385.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,63 (s, 1H), 8,26–8,19 (m, 1H), 7,91–7,84 (m, 1H), 7,62 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,54–7,48 (m, 2H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,83 (br d, *J*=12,8 Hz, 1H), 3,53–3,23 (m, 3H), 3,20–3,07 (m, 2H), 3,07–2,90 (m, 4H), 2,63–2,49 (m, 2H).

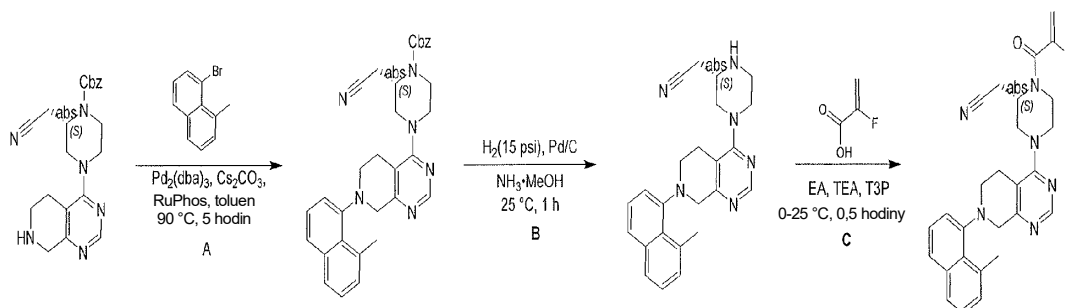
Krok G: Ke směsi 2-[(2S)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60,0 mg, 156 μmol, 1,00 eq) v ethylacetátu (0,60 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (56,2 mg, 624 μmol, 4,00 eq), TEA (253 mg, 2,50 mmol, 348 ul, 16,0 eq) a T3P (596 mg, 936 μmol, 557 ul, 50% čistota, 6,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po 30 minutách míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna vodou (1,00 ml) při teplotě 0 °C a extrahována ethylacetátem (10,0 ml × 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (5,00 ml × 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 × 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (15,2 mg, 32,8 μmol, výtěžek 21 %, 98,9% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 457.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,67 (s, 1H), 8,26–8,18 (m, 1H), 7,91–7,84 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,56–7,49 (m, 2H), 7,45 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 5,54–5,34 (m, 1H), 5,27 (dd, *J*=4,0, 17,2 Hz, 1H), 4,91 (br s, 1H), 4,46–4,29 (m, 2H), 4,14 (br d, *J*=13,6 Hz, 1H), 3,99 (br d, *J*=13,2 Hz, 1H), 3,63–3,32 (m, 4H), 3,16 (br t, *J*=11,2 Hz, 2H), 2,99 (br dd, *J*=8,0, 16,4 Hz, 3H), 2,90–2,77 (m, 1H).

Příklad 611



(S)-2-(1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(8-methylnaftalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 255 μ mol, 1,00 eq) a 1-bromo-8-methyl-naftalenu (113 mg, 510 μ mol, 10,6 μ l, 2,00 eq) v toluenu (8,00 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46,7 mg, 51,0 μ mol, 0,20 eq), RuPhos (47,6 mg, 102 μ mol, 0,40 eq), Cs_2CO_3 (249 mg, 764 μ mol, 3,00 eq) v jedné dávce v N_2 . Směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (20,0 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (20,0 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (5,00 ml) a extrahovány ethylacetátem (50,0 ml \times 2). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-

naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (150 mg, surový) jako žlutá pevná látka.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50,0 mg, 93,9 μ mol, 1,00 eq) v metanolu (1,00 ml) byl přidán $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (93,9 μ mol, 0,2 ml, 20% čistota, 1,00 eq), Pd/C (15,0 mg, 10% čistota) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v atmosféře H_2 (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 38 % – 62 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (6,13 mg, 15,3 μ mol, výtěžek 16 %, 99,5% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 399.

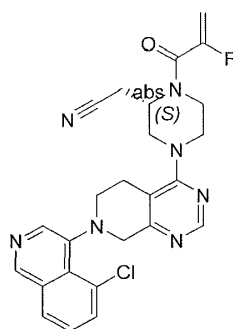
^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 8,61 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 7,74–7,63 (m, 2H), 7,41 (dt, $J=2,8, 7,6$ Hz, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,27–7,22 (m, 2H), 4,32 (br d, $J=18,0$ Hz, 1H), 4,07–3,92 (m, 1H), 3,92–3,86 (m, 1H), 3,86–3,67 (m, 1H), 3,56–3,48 (m, 1H), 3,30–3,24 (m, 1H), 3,24–3,18 (m, 1H), 3,18–2,96 (m, 4H), 2,94 (d, $J=2,4$ Hz, 3H), 2,92 (br s, 1H), 2,92–2,83 (m, 1H), 2,69–2,59 (m, 1H), 2,57–2,53 (m, 2H).

Krok C: 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60,0 mg, 151 μ mol, 1,00 eq) v ethylacetátu (1,00 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (54,2 mg, 602 μ mol, 4,00 eq), TEA (244 mg, 2,41 mmol, 335 μ l, 16,0 eq) a T3P (575 mg, 903 μ mol, 537 μ l, 50% čistota, 6,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N_2 . Po 30 minutách míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna vodou (1,00 ml) při teplotě 0 °C a extrahována ethylacetátem (10 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (5 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 \times 25 5 u; mobilní

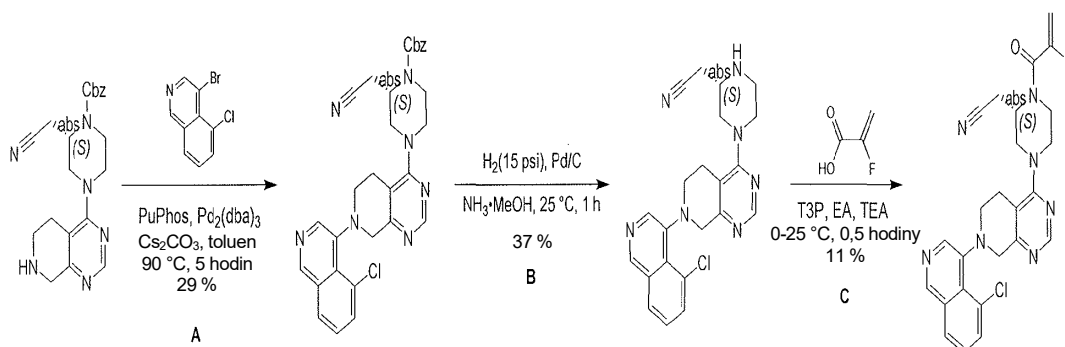
fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (8,97 mg, 18,7 μ mol, výtěžek 12 %, 98,2% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 492.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,64 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,74–7,64 (m, 2H), 7,47–7,39 (m, 1H), 7,39–7,32 (m, 1H), 7,29 (br d, $J=1,2$ Hz, 1H), 7,26–7,19 (m, 1H), 5,53–5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, $J=3,6, 17,2$ Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,33 (br dd, $J=14,8, 18,0$ Hz, 1H), 4,19 (br d, $J=13,6$ Hz, 1H), 4,12–3,97 (m, 2H), 3,95–3,84 (m, 1H), 3,61–3,42 (m, 2H), 3,27–3,04 (m, 4H), 2,92 (d, $J=2,4$ Hz, 3H), 2,89–2,62 (m, 3H).

Příklad 612



(S)-2-(4-(7-(5-chloroisoquinolin-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-4-[7-(5-chloro-4-isoquinolyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Ke směsi benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 764 μ mol, 1,00 eq) a 4-bromo-5-chloro-isochinolinu (371 mg, 1,53 mmol, 10,6 μ l, 2,00 eq) v toluenu (15,0 ml) byl přidán $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (140 mg,

153 μmol , 0,20 eq), RuPhos (143 mg, 306 μmol , 0,40 eq), Cs_2CO_3 (747 mg, 2,29 mmol, 3,00 eq) v jedné dávce v N_2 . Směs byla třikrát odplyněna a profukována N_2 a míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (10,0 ml) a extrahována ethylacetátem (20,0 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (20,0 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku NaHCO_3 (5 ml) a extrahovány ethylacetátem (50 ml \times 2). Oddělená organická vrstva byla vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochoinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát (130 mg, 223 μmol , výtěžek 29 %) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 554.

Krok B: 2-[(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochoinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido(3,4-*d*)pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochoinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (30,0 mg, 54,2 μmol , 1,00 eq) v metanolu (3,00 ml) byl přidán $\text{NH}_3\cdot\text{MeOH}$ (0,50 ml, 20% čistota), Pd/C (35,0 mg, 10% čistota) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána v atmosféře H_2 (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována a zkoncentrována za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 22 % – 46 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochoinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (8,51 mg, 20,1 μmol , výtěžek 37 %, 99,4% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 420.

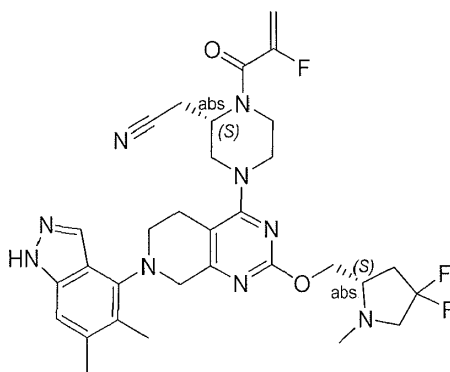
^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,02 (s, 1H), 8,60 (d, $J=4,4$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 7,91 (dd, $J=1,2, 8,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,50 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,54 (br d, $J=17,2$ Hz, 1H), 4,06–3,61 (m, 4H), 3,41–3,08 (m, 5H), 3,07–2,85 (m, 2H), 2,72–2,59 (m, 1H), 2,58–2,49 (m, 2H).

Krok C: 2-[(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochoinoly)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido-3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. Ke směsi 2-[(2*S*)-4-

[7-(5-chloro-4-isochinolyyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (60,0 mg, 143 μ mol, 1,00 eq) v ethylacetátu (0,80 ml) byla přidána kyselina 2-fluoroprop-2-enová (25,7 mg, 286 μ mol, 2,00 eq), TEA (86,8 mg, 857 μ mol, 119 μ l, 6,00 eq) a T3P (273 mg, 429 μ mol, 255 μ l, 50% čistota, 3,00 eq) v dávce při teplotě 0 °C v N₂. Po 30 minutách míchání při teplotě 25 °C byla reakční směs zklidněna vodou (1,00 ml) při teplotě 0 °C a extrahována ethylacetátem (10,0 ml \times 3). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (5,00 ml \times 1), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 \times 25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 22 % – 52 %, 10 min). Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[7-(5-chloro-4-isochinolyyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (7,88 mg, 16,0 μ mol, výtěžek 11 %, 100% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 492.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,04 (d, J =3,6 Hz, 1H), 8,65 (d, J =6,4 Hz, 1H), 8,35 (d, J =11,6 Hz, 1H), 7,96–7,88 (m, 1H), 7,76 (dd, J =1,2, 7,2 Hz, 1H), 7,56–7,47 (m, 1H), 5,55–5,33 (m, 1H), 5,26 (dd, J =3,2, 16,8 Hz, 1H), 5,03–4,70 (m, 1H), 4,55 (br dd, J =6,4, 18,0 Hz, 1H), 4,23–3,84 (m, 4H), 3,69 (br d, J =6,4 Hz, 1H), 3,50 (br d, J =13,6 Hz, 1H), 3,35–3,19 (m, 3H), 3,16–3,00 (m, 1H), 2,97–2,61 (m, 3H).

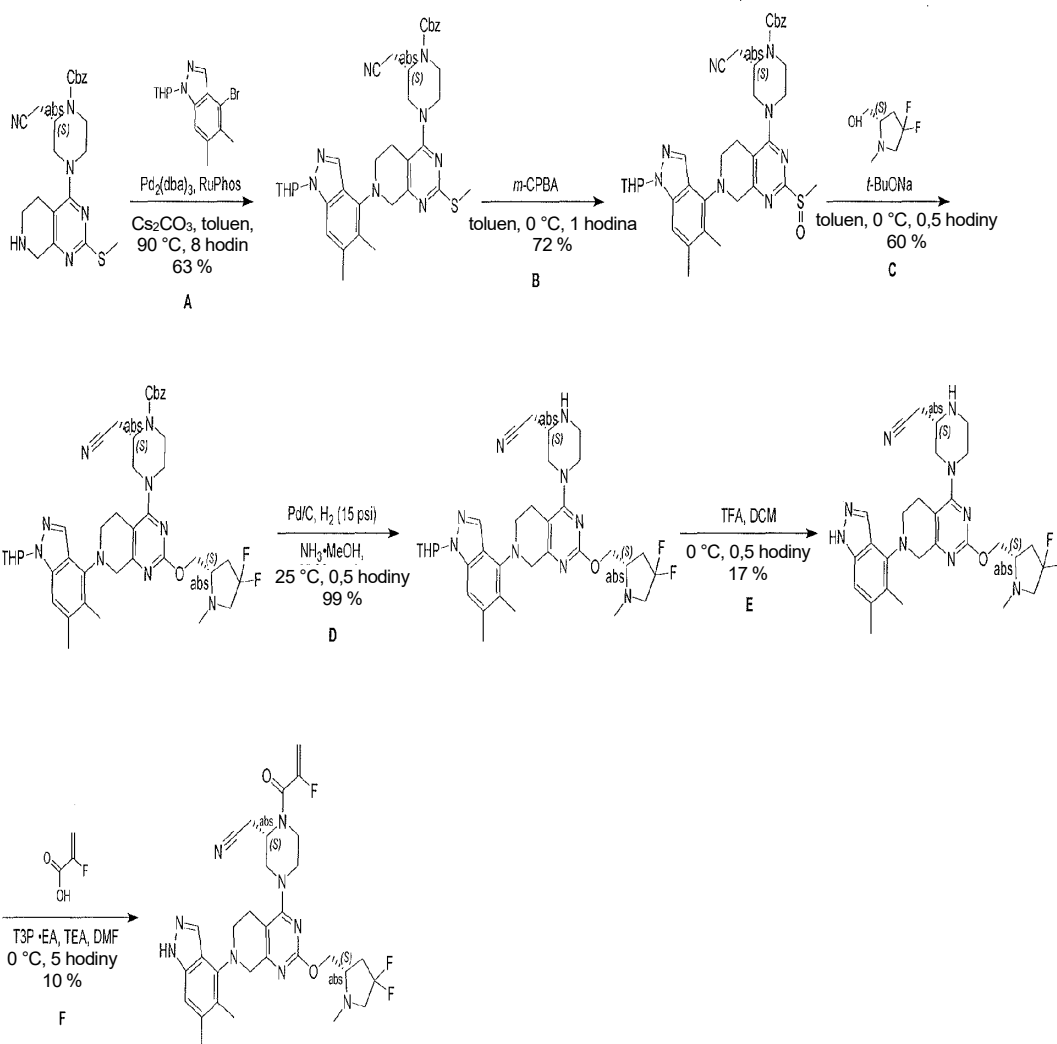
Příklad 613



2-((*S*)-4-(2-(((*S*)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-1-(2-fluoroakryloyl)piperazin-2-yl)acetonitril

1224

EP3710439 B1



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-(2-methylsulfanyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (5,0 g, 11,4 mmol, 1,0 eq), 4-bromo-5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazolu (7,05 g, 22,8 mmol, 2,0 eq), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,09 g, 2,28 mmol, 0,2 eq), RuPhos (2,13 g, 4,56 mmol, 0,4 eq) a Cs_2CO_3 (9,29 g, 28,5 mmol, 2,5 eq) v toluenu (100 ml) byla třikrát odplyněna a probublána N_2 a poté byla směs míchána při teplotě $90\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 8 hodin v atmosféře N_2 . Reakční směs byla zředěna vodou (100 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (100 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , petrolether/ethylacetát = 20/1 až 2/1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% kyselina mravenčí)/acetonitril]. Směs byla upravena na pH~7 nasyceným

vodným roztokem NaHCO₃ a extrahována ethylacetátem (3 × 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byl získán benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (4,90 g, 7,20 mmol, výtěžek 63 %, čistota 98 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 667.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,98 (s, 1H), 7,50–7,31 (m, 5H), 7,22 (s, 1H), 5,66 (dd, *J*=2,4, 9,6 Hz, 1H), 5,27–5,13 (m, 2H), 4,69 (br s, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,13–3,97 (m, 3H), 3,89 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,81–3,68 (m, 1H), 3,51 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,30 (br s, 2H), 3,04 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,93–2,66 (m, 4H), 2,62–2,48 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,23–2,12 (m, 1H), 2,11–2,05 (m, 1H), 1,85–1,67 (m, 3H).

Krok B: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*c*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfanyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 749 μmol, 1,0 eq.) v toluenu (10 ml) byl přidán *m*-CPBA (152 mg, 749 μmol, čistota 85 %, 1,0 eq.). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Směs byla zředěna vodou (10 ml) a upravena na pH~7 nasyceným vodným roztokem NaHCO₃. Směs byla následně extrahována ethylacetátem (3×20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (400 mg, 539 μmol, výtěžek 72 %, 92% čistota) jako žlutá pevná látka a použita v dalším kroku přímo bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 683.

Krok C: benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[(2*S*)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu

(900 mg, 1,32 mmol, 1,0 eq) v toluenu (20 ml) byl přidán t-BuONa (379 mg, 3,95 mmol, 3,0 eq) a [(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]metanol (398 mg, 2,64 mmol, 2,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (30 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1). Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (630 mg, 793 μmol, výtěžek 60 %, 97% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 770.

Krok D: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (400 mg, 519 μmol, 1,0 eq) v metanolu (2 ml) byl přidán Pd/C (50 mg, 10% čistota) a NH₃/metanol (1 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (330 mg, 519 μmol, výtěžek 99 %) jako žlutá pevná látka a byla použita v dalším kroku přímo bez přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 636.

Krok E: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1-tetrahydropyran-2-yl-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (50 mg, 78,6 μmol, 1,0 eq) v dichlormetanu (50 μl) byla přidána TFA (359 mg, 3,15 mmol, 233 μl, 40 eq). Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu a zředěna vodou (10 ml). Směs byla upravena na pH~8 nasyceným vodným roztokem

NaHCO₃ a extrahována dichlormetanem (3 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku produktu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 30 % – 60 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (7,29 mg, 13,2 μmol, výtěžek 17 %, 99,7% čistota) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 552.

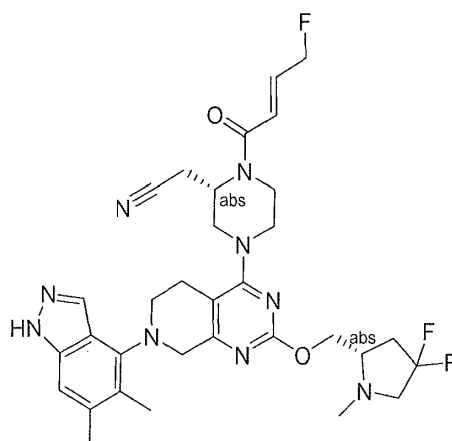
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,95 (br s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,48 (dd, *J*=4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,33–4,19 (m, 3H), 4,00 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,83 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 3,51 (t, *J*=5,2 Hz, 2H), 3,42 (dt, *J*=5,6, 11,7 Hz, 1H), 3,26 (br s, 1H), 3,17–2,95 (m, 4H), 2,94–2,85 (m, 1H), 2,84–2,62 (m, 3H), 2,61–2,49 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,32–2,18 (m, 1H).

Krok F: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 181 μmol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (24,5 mg, 272 μmol, 1,5 eq) v DMF (2 ml) byl přidán T3P (461 mg, 725 μmol, 431 μl, 50% čistota v ethylacetátu, 4,0 eq) a TEA (147 mg, 1,45 mmol, 202 ul, 8,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 38 % – 68 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-

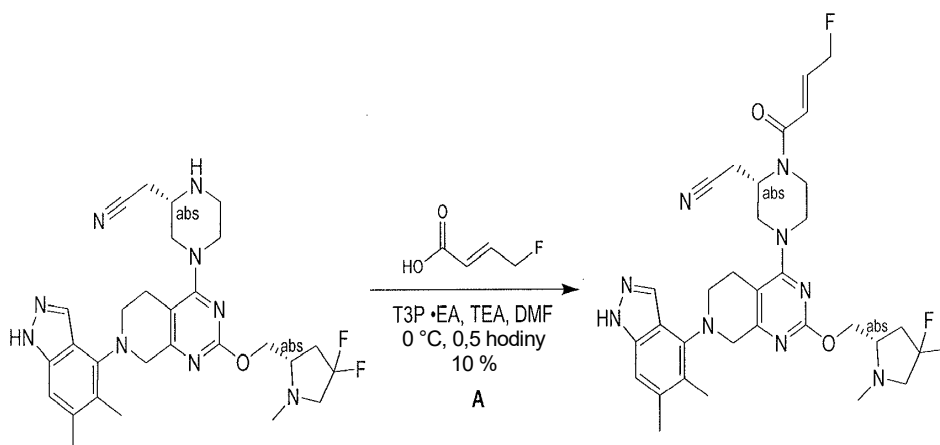
yl]acetonitril (11 mg, 17,5 μ mol, výtěžek 10 %, 99,2% čistota, 100 % ee) jako bělavá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 624.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 10,27–9,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,55–5,34 (m, 1H), 5,26 (dd, J =3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,46 (dd, J =4,8, 10,8 Hz, 1H), 4,34–3,88 (m, 6H), 3,66–3,25 (m, 5H), 3,19–2,62 (m, 7H), 2,60–2,45 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,32–2,19 (m, 1H).

Příklad 614



2-(((S)-4-(2-(((S)-4,4-difluoro-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-1-((E)-4-fluorobut-2-enoyl)piperazin-2-yl)acetonitril

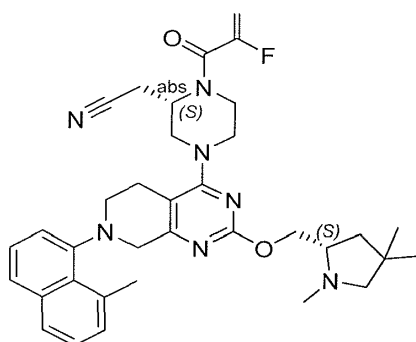


Krok A: 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxyl-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-[(E)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[(2S)-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1H-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5H-

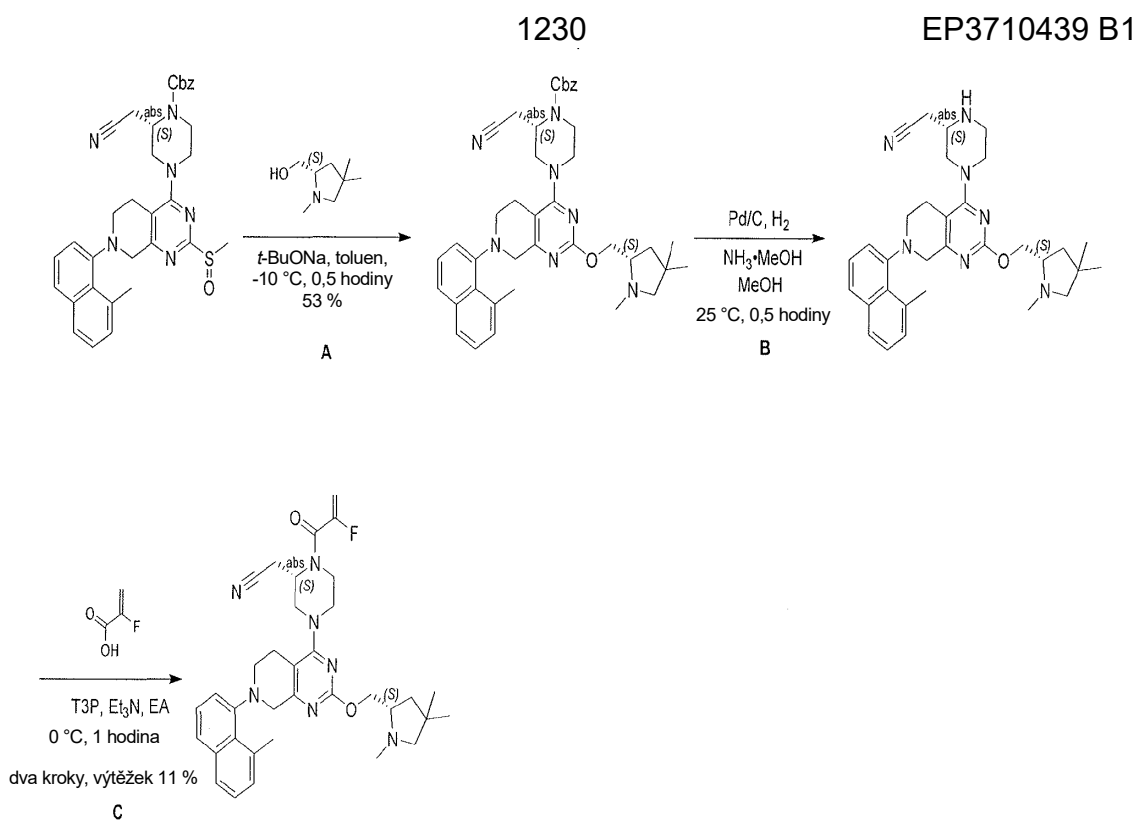
pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 181 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny (*E*)-4-fluorobut-2-enové (28,3 mg, 272 μ mol, 1,5 eq) v DMF (2 ml) byl přidán T3P (461 mg, 725 μ mol, 431 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 4,0 eq) a TEA (147 mg, 1,45 mmol, 202 μ l, 8,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * Sum; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 40 % – 70 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[2-[[*(2S)*]-4,4-difluoro-1-methyl-pyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(5,6-dimethyl-1*H*-indazol-4-yl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-[(*E*)-4-fluorobut-2-enoyl]piperazin-2-yl]acetonitril (12 mg, 18,3 μ mol, výtěžek 10 %, 97,3% čistota, 95% ee) jako bílá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 638.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 10,06 (br s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07–6,97 (m, 1H), 6,61 (br d, *J*=14,8 Hz, 1H), 5,20–5,07 (m, 3H), 4,48 (dd, *J*=4,8, 11,2 Hz, 1H), 4,31–4,27 (m, 3H), 4,20–3,80 (m, 3H), 3,55 (br t, *J*=5,2 Hz, 3H), 3,49–3,27 (m, 2H), 3,13 (br s, 1H), 3,05–2,63 (m, 6H), 2,62–2,46 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,33–2,21 (m, 1H).

Příklad 615



2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]metanol (217 mg, 1,51 mmol, 68,2 μ l, 3 eq) a benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 504 μ mol, 1 eq) v toluenu (15 ml) byl přidán t-BuONa (145 mg, 1,51 mmol, 3 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (2 \times 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 50 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány přidáním nasyceného roztoku Na₂CO₃ (10 ml) a extrahovány ethylacetátem (3 \times 50 ml). Oddělené organické vrstvy byly vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (180 mg, 267 μ mol, výtěžek 53 %, 99,8% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 675.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,73–7,60 (m, 2H), 7,27 (s, 9H), 5,21 (s, 2H), 4,68 (br s, 1H), 4,47–4,34 (m, 1H), 4,30–4,15 (m, 2H), 4,13–4,04 (m, 1H), 3,95–3,69 (m, 2H), 3,56–3,34 (m, 2H), 3,28–2,48 (m, 13H), 2,47–2,33 (m, 3H), 2,22–2,11 (m, 1H), 1,88 (br dd, $J=8,4, 12,6$ Hz, 1H), 1,56 (ddd, $J=4,6, 7,8, 12,6$ Hz, 1H), 1,16 (d, $J=4,0$ Hz, 3H), 1,10–0,98 (m, 3H).

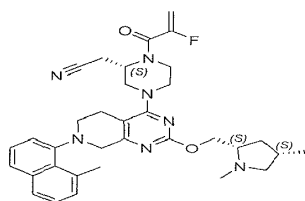
Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 193 μ mol, 1 eq) v MeOH (4 ml) byl přidán NH₃•MeOH (2 ml, 15% čistota) a Pd/C (26 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (100 mg, 159 μ mol, 85,9% čistota) jako žlutá pevná látka, která byla použita v dalším kroku bez dalšího přečištění. LCMS [ESI, M+1]: 540.

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-[(2S)-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90 mg, 143 μ mol, 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (38,7 mg, 430 μ mol, 3 eq) a Et₃N (130 mg, 1,29 mmol, 179 μ l, 9 eq) v ethylacetátu (15 ml) byl přidán T3P (365 mg, 573 μ mol, 341 μ l, 50% čistota v ethylacetátu, 4 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla směs zředěna vodou (3 ml). Organická vrstva byla oddělena, promyta solným roztokem (1 \times 10 ml), vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Směs byla přečištěna sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 20/1 až 10/1). Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 62 % – 89 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-

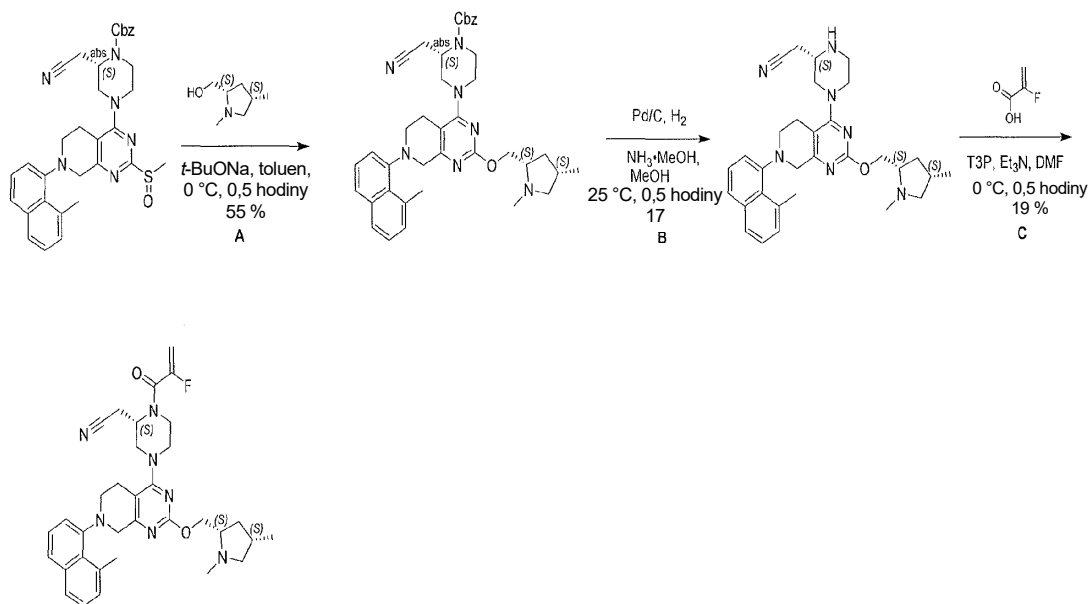
[[*(2S)*-1,4,4-trimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (12,7 mg, 20,6 μ mol, 99,7% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 612.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,79–7,56 (m, 2H), 7,51–7,31 (m, 2H), 7,27–7,08 (m, 2H), 5,65–5,08 (m, 2H), 4,85 (br s, 1H), 4,49–4,32 (m, 1H), 4,30–3,96 (m, 4H), 3,95–3,71 (m, 1H), 3,59–3,35 (m, 2H), 3,28–2,54 (m, 13H), 2,42 (br s, 3H), 2,16 (br d, $J=8,8$ Hz, 1H), 1,96–1,81 (m, 1H), 1,63–1,45 (m, 1H), 1,15 (br s, 3H), 1,06 (br s, 3H).

Příklad 616



2-[(*2S*)-4-[2-[[*(2S,4S)*-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(*2S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[*(2S,4S)*-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. K roztoku [(*2S,4S*)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]metanolu

(326 mg, 2,52 mmol, 68,2 ul, 3 eq) a benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(8-methyl-1-naftyl)-2-methylsulfinyl-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (500 mg, 841 μmol, 1 eq) v toluenu (20 ml) byl přidán t-BuONa (242 mg, 2,52 mmol, 3 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs zklidněna vodou (10 ml) a extrahována ethylacetátem (2 × 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 × 20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na HPLC koloně s reverzní fází (podmínky 0,1% FA). Zbytek byl alkalizován nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ na pH = 8 a extrahován ethylacetátem (3 × 50 ml). Organická fáze byla oddělena, vysušena nad síranem sodným, přefiltrována a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (328 mg, 461 μmol, výtěžek 55 %, 92,7% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 661.

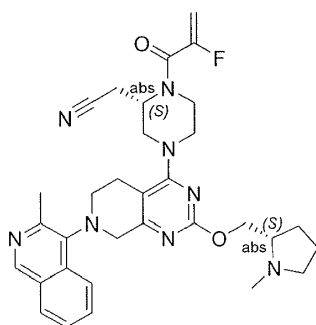
Krok B: 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.
K roztoku benzyl(2*S*)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (100 mg, 151 μmol, 1 eq) v MeOH (4 ml) byl přidán NH₃•MeOH (2 ml, 20% čistota) a Pd/C (20 mg, 10% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Phenomenex Synergi C18 150 * 30 mm * 4 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA) – ACN]; B%: 13 % – 43 %, 10 min). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 55 % – 85 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2*S*)-4-[2-[[[(2*S*,4*S*)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (13,9 mg, 26,4 μmol, výtěžek 17 %, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 526.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,69 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,64 (dd, $J=2,6, 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (dt, $J=4,0, 7,8$ Hz, 1H), 7,36–7,31 (m, 1H), 7,26–7,19 (m, 2H), 4,43 (dt, $J=4,8, 10,2$ Hz, 1H), 4,28–4,11 (m, 2H), 4,07–3,70 (m, 3H), 3,48 (br d, $J=11,8$ Hz, 1H), 3,38–2,82 (m, 11H), 2,80–2,64 (m, 2H), 2,61–2,53 (m, 3H), 2,49 (t, $J=8,6$ Hz, 1H), 2,42 (d, $J=2,4$ Hz, 3H), 2,35–2,15 (m, 2H), 1,39–1,25 (m, 1H), 1,08 (d, $J=6,8$ Hz, 3H).

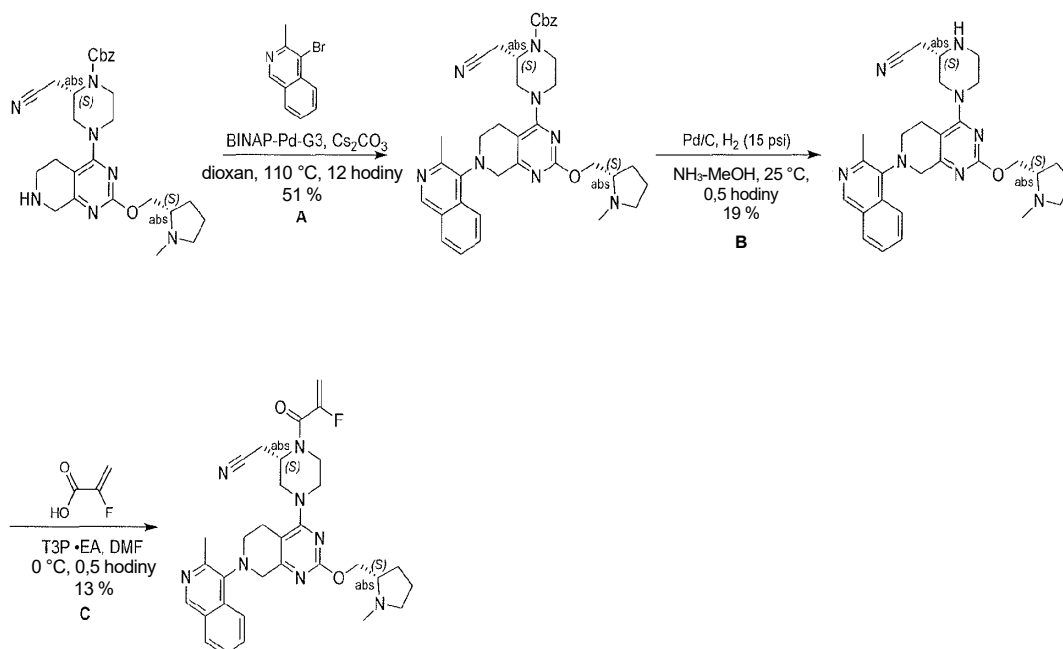
Krok C: 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4S)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4S)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (100 mg, 190 μmol , 1 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (51,4 mg, 571 μmol , 3 eq) a Et_3N (173 mg, 1,71 mmol, 238 μl , 9 eq) v DMF (10 ml) byl přidán T3P (484 mg, 761 μmol , 452 μl , 50% čistota, 4 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byl zbytek zředěn vodou (10 ml) a extrahován ethylacetátem (2 \times 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (1 \times 20 ml), vysušeny nad síranem sodným, přefiltrovány a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , dichlormetan/metanol = 10/1). Poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * Sum; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 60 % – 90 %, 10 min). Zbytek byl zkoncentrován za sníženého tlaku pro odstranění ACN a poté lyofilizován. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[2-[[[(2S,4S)-1,4-dimethylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-(8-methyl-1-naftyl)-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4- d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (22,2 mg, 37,1 μmol , výtěžek 19 %, 99,8% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, $M+1$]: 598.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,72–7,61 (m, 2H), 7,45–7,37 (m, 1H), 7,37–7,31 (m, 1H), 7,26–7,17 (m, 2H), 5,53–5,32 (m, 1H), 5,26 (dd, $J=3,6, 16,8$ Hz, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,48–4,35 (m, 1H), 4,30–3,99 (m, 4H), 3,95–3,73 (m, 1H), 3,60–3,39 (m, 2H), 3,29–2,94 (m, 5H), 2,93–2,67 (m, 7H), 2,66–2,56 (m, 1H), 2,55–2,47 (m, 1H), 2,43 (d, $J=4,6$ Hz, 3H), 2,35–2,13 (m, 2H), 1,36–1,25 (m, 1H), 1,09 (dd, $J=3,0, 6,8$ Hz, 3H).

Příklad 617



2-((S)-1-(2-fluoroakryloyl)-4-(7-(3-methylisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 593 μ mol, 1,0 eq), 4-bromo-3-methyl-isochinolinu (198 mg, 890 μ mol, 1,5 eq), Cs_2CO_3 (483 mg, 1,48 mmol, 2,5 eq), BINAP-Pd-G3 (118 mg, 119 μ mol, 0,2 eq) v dioxanu (6 ml) byla třikrát odplyněna a probublávána N_2 . Směs byla zahřáta na teplotu 110 °C po dobu 12 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (20 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 30 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty

solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10 : 1). Byl získán benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylát (200 mg, 303 μmol, výtěžek 51 %, 98% čistota) jako žlutá pevná látka. LCMS [ESI, M+1]: 647.

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (50 mg, 77,3 μmol, 1,0 eq) v metanolu (2 ml) byl přidán Pd/C (10 mg, 10% čistota) a NH₃/MeOH (1 ml, 20% čistota) v N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Směs byla zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 30 % – 60 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (7,81 mg, 14,9 μmol, výtěžek 19 %, 98,3% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 513.

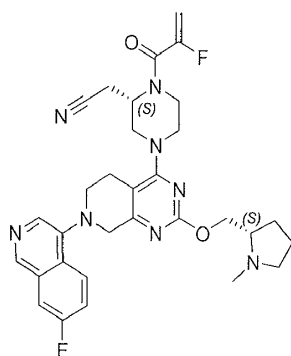
¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,07 (s, 1H), 8,14 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,65 (dt, *J*=1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,58–7,47 (m, 1H), 4,41 (br dd, *J*=4,8, 10,4 Hz, 1H), 4,3 (s, 2H), 4,16 (dd, *J*=6,8, 10,8 Hz, 1H), 4,10–3,93 (m, 1H), 3,91–3,77 (m, 1H), 3,57–3,37 (m, 2H), 3,36–3,21 (m, 1H), 3,18–2,85 (m, 6H), 2,75–2,61 (m, 5H), 2,56 (br d, *J*=6,8 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,33–2,22 (m, 1H), 2,12–1,98 (m, 1H), 1,94–1,80 (m, 3H).

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(3-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (80 mg, 156 μmol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (28,1 mg, 312 μmol, 2,0 eq) v DMF (2 ml) byl přidán T3P (297 mg, 468 μmol, 278 μl, 50% čistota

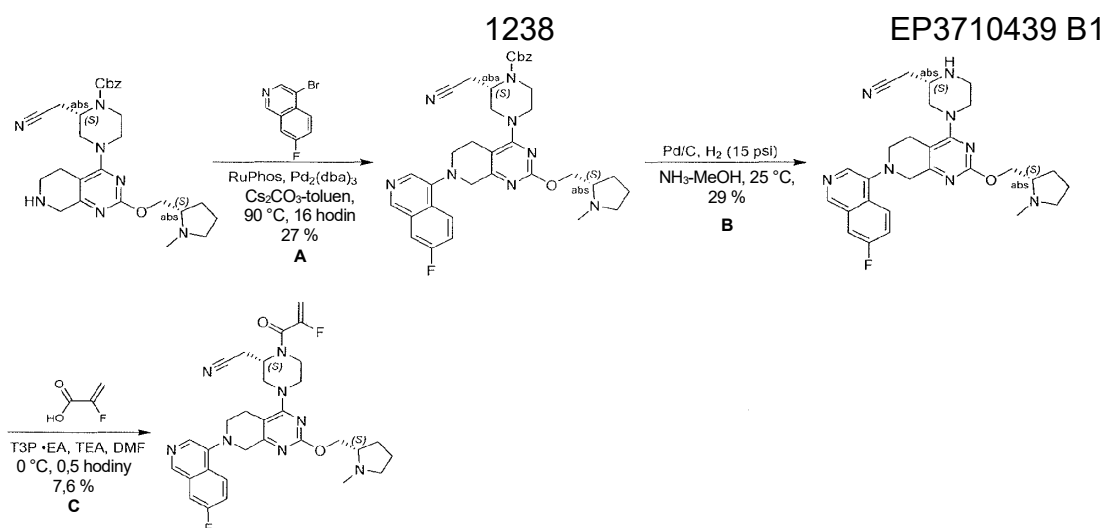
v ethylacetátu, 3,0 eq) a TEA (126 mg, 1,25 mmol, 173 μ l, 8,0 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta vodou (3 \times 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a zkoncentrovány za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 35 % – 65 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(3-methyl-4-isochinolyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (12 mg, 19,9 μ mol, výtěžek 13 %, 97,4% čistota, 100% ee) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 585.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 9,08 (s, 1H), 8,26–8,04 (m, 1H), 7,97 (br d, J =7,6 Hz, 1H), 7,73–7,60 (m, 1H), 7,58–7,49 (m, 1H), 5,42 (d, J =47,6 Hz, 1H), 5,27 (dd, J =3,6, 16,8 Hz, 1H), 4,85 (br s, 1H), 4,45–3,92 (m, 7H), 3,83–3,25 (m, 4H), 3,22–2,59 (m, 10H), 2,49 (s, 3H), 2,36–2,24 (m, 1H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,92–1,76 (m, 3H).

Příklad 618



(S)-benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy))-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát



Krok A: (S)-benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)]-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 0,59 mmol, 1,0 eq) v toluenu (10,0 ml) byl přidán 4-bromo-7-fluoro-isochinolin (268 mg, 1,19 mmol, 2,0 eq), RuPhos (111 mg, 237 μ mol, 0,40 eq), Cs₂CO₃ (483 mg, 1,48 mmol, 2,5 eq) a Pd₂(dba)₃ (109 mg, 118 μ mol, 0,20 eq) při teplotě 25 °C, směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla zředěna vodou (5,0 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 5,0 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (3 × 5,0 ml), vysušeny nad Na₂SO₄, přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO₂, petrolether/ethylacetát = 1/1 až petrolether/ethylacetát/EtOH (2% NH₃H₂O) = 4/3/1). Surový produkt byl přečištěn na HPLC koloně s reverzní fází (podmínky 0,1% FA). Požadované frakce byly jímány a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku (S)-benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (105 mg, 160 μ mol, výtěžek 27 %, 99% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [M+1]: 651.

¹H NMR (400 MHz, chloroform -d) δ = 2,04–2,08 (m, 4 H), 2,69 (d, *J*=5,64 Hz, 1 H), 2,73 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H), 2,81–2,85 (m, 3 H), 2,87–3,02 (m, 3 H), 3,09–3,19 (m, 1 H), 3,32–3,45 (m, 3 H), 3,45–3,55 (m, 1 H), 3,57–3,68 (m, 1 H), 3,99 (br d, *J*=12,52 Hz, 1 H), 4,09–4,17 (m, 1 H), 4,28–4,34 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,46 (dd, *J*=11,84, 4,31 Hz, 1 H), 4,63–4,74 (m, 1 H), 4,80 (br dd, *J*=11,32, 6,82 Hz, 1 H),

5,20–5,23 (m, 2H), 5,30–5,32 (m, 2 H), 7,35–7,42 (m, 5 H), 7,47–7,53 (m, 1 H), 7,60 (dd, $J=8,68, 2,56$ Hz, 1 H), 8,16 (dd, $J=9,24, 5,25$ Hz, 1 H), 8,22–8,25 (m, 1 H), 8,95–9,00 (m, 1 H).

Krok B: 2-((S)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril.

K roztoku (S)-benzyl-2-(kyanomethyl)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-1-karboxylátu (30,0 mg, 46,1 μ mol, 1,0 eq) v MeOH (1,0 ml) byl přidán NH_3/MeOH (46,1 μ mol, 1,5 ml, 15% čistota, 1,0 eq) a Pd/C (20,0 mg, 46,1 μ mol, 10% čistota, 1,0 eq) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 (93,1 μ g, 46,1 μ mol, 1,0 eq). Směs byla míchána v atmosféře H_2 (15 psi) při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs byla přefiltrována přes celit a promyta MeOH (20 ml). Filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku při teplotě 45 °C za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (zásadité podmínky) (kolona: Xtimate C18 150 * 25 mm * 5 μ m; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 43 % – 73 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-((S)-4-(7-(7-fluoroisochinolin-4-yl)-2-(((S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl)acetonitril (7 mg, 13,3 μ mol, výtěžek 28,8 %, 98% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [M+1]: 517.

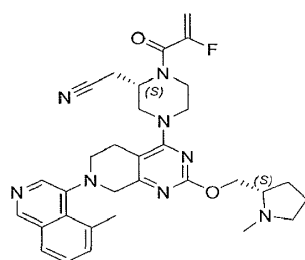
^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 1,75–1,90 (m, 3 H), 1,99–2,13 (m, 1 H), 2,24–2,34 (m, 1 H), 2,45–2,51 (m, 3 H), 2,53–2,58 (m, 2 H), 2,64–2,74 (m, 1 H), 2,80–2,88 (m, 2 H), 2,89–2,96 (m, 1 H), 2,97–3,06 (m, 1 H), 3,07–3,18 (m, 3 H), 3,22–3,33 (m, 1 H), 3,38–3,48 (m, 2 H), 3,82–3,89 (m, 1 H), 4,03 (br d, $J=12,36$ Hz, 1 H), 4,18 (dd, $J=10,56, 6,69$ Hz, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 4,40 (dd, $J = 10,64, 4,75$ Hz, 1 H), 7,49 (ddd, $J=9,16, 8,35, 2,63$ Hz, 1 H), 7,60 (dd, $J=8,76, 2,50$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J= 9,24, 5,38$ Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,96 (s, 1 H).

Krok C: 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-4-isochinoly)]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxyl-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-4-isochinoly)]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitrilu (90,7 mg, 175 μ mol, 1,0 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (31,6 mg,

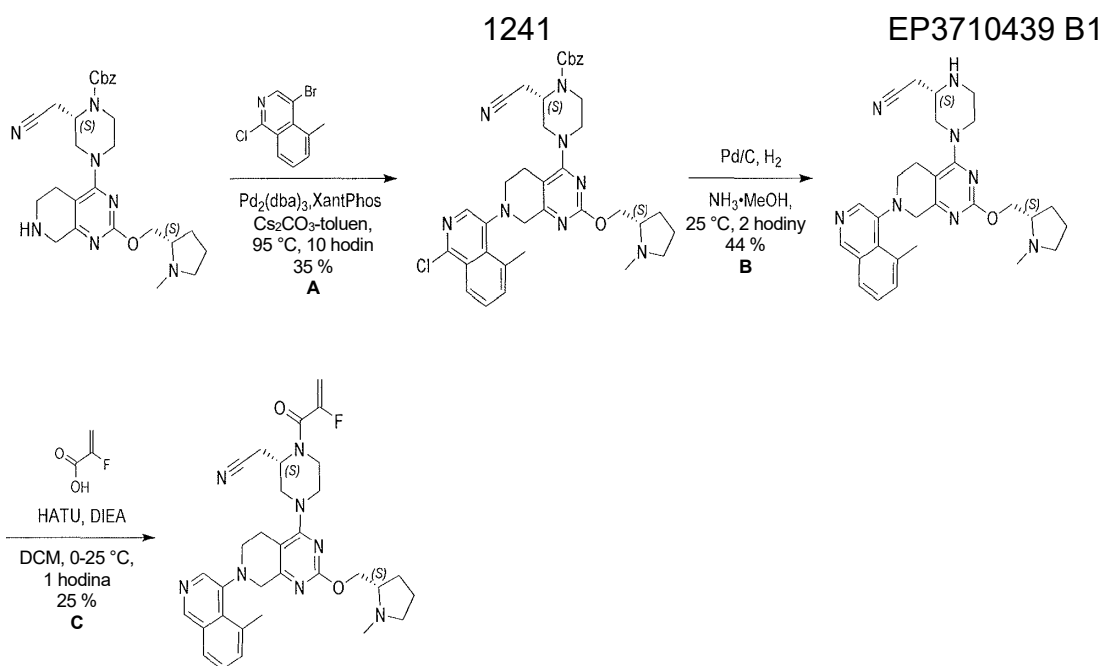
351 μmol , 2,0 *eq*) v DMF (2 ml) byl přidán T3P (335 mg, 526 μmol , 313 μl , 50% čistota v ethylacetátu, 3,0 *eq*) a TEA (142 mg, 1,40 mmol, 195 μl , 8,0 *eq*) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 0,5 hodiny. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem (20 ml) a promyta vodou (3 \times 20 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (20 ml), vysušeny nad Na_2SO_4 , přefiltrovány a filtrát byl zkoncentrován za sníženého tlaku za vzniku zbytku. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (SiO_2 , ethylacetát/metanol = 100/1 až 10/1) a dále přečištěn prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150 * 25 mm * 5 μm ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v) – ACN]; B%: 32 % – 59 %, 10 min). Požadovaná frakce byla jímána a lyofilizována. Byla získána sloučenina 2-[(2S)-4-[7-(7-fluoro-4-isochinoly)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)piperazin-2-yl]acetonitril (8 mg, 13,4 μmol , výtěžek 7,6 %, 98,3% čistota, 100% ee) ve formě bílé pevné látky. LCMS [M+1]: 589.

^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,16 (dd, $J=5,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,54–7,40 (m, 1H), 5,55–5,33 (m, 1H), 5,27 (dd, $J=3,6, 16,8$ Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,44–3,94 (m, 7H), 3,72–3,28 (m, 4H), 3,22–3,06 (m, 2H), 3,04–2,93 (m, 2H), 2,93–2,74 (m, 2H), 2,72–2,66 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,36–2,24 (m, 1H), 2,13–2,03 (m, 1H), 1,92–1,76 (m, 3H).

Příklad 619



2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(5-methyl-4-isochinoly)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril



Krok A: benzyl(2S)-4-[7-(1-chloro-5-methyl-4-isochinolylyl)-2-(((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-((kyanomethyl)piperazin-1-karboxylát. Směs benzyl(2S)-2-(kyanomethyl)-4-[2-(((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-karboxylátu (300 mg, 593 μ mol, 1,0 eq), 4-bromo-1-chloro-5-methylisochinolinu (198 mg, 771 μ mol, 1,3 eq), Pd₂(dba)₃ (109 mg, 119 μ mol, 0,2 eq) a Cs₂CO₃ (483 mg, 1,48 mmol, 2,5 eq), XantPhos (137 mg, 237 μ mol, 0,4 eq) v toluenu (10 ml) byla odplyněna a poté zahřívána na teplotu 95 °C po dobu 10 hodin v N₂. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al₂O₃, petrolether/ethylacetát = 2/1 až 0/1) a dále přečištěn na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Požadované frakce byly jímány a neutralizovány pevným NaHCO₃, zkoncentrovány ve vakuu za účelem odstranění MeCN a extrahovány ethylacetátem (2 × 15 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu za vzniku benzyl(2S)-4-[7-(1-chloro-5-methyl-4-isochinolylyl)-2-(((2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl)methoxy)]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-2-((kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (150 mg, 209 μ mol, výtěžek 35 %, 95% čistota) jako žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 681.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 8,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,08–7,99 (m, 1H), 7,60–7,51 (m, 2H), 7,44–7,36 (m, 5H), 5,25–5,17 (m, 2H), 4,74–4,60 (m, 1H), 4,41–4,32 (m, 1H), 4,28–4,14 (m, 2H), 4,08–3,88 (m, 2H), 3,83 (br d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 3,61–3,51 (m, 1H), 3,50–3,36 (m, 1H), 3,31–2,94 (m, 6H), 2,91 (d, *J* = 2,4 Hz, 3H),

2,81–2,59 (m, 4H), 2,46 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,33–2,21 (m, 1H), 2,06–1,97 (m, 1H), 1,92–1,72 (m, 3H).

Krok B: 2-[(2S)-4-[7-(5-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril.

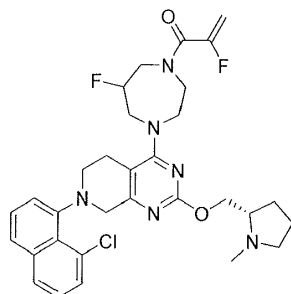
K roztoku benzyl(2S)-4-[7-(1-chloro-5-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-2-(kyanomethyl)piperazin-1-karboxylátu (130 mg, 191 μ mol, 1 eq) v MeOH (3 ml) byl přidán $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (2 ml, 20% čistota) a Pd/C (65 mg, 10% čistota) v N_2 . Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H_2 . Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 2 hodin. Při dokončení byl katalyzátor odstraněn filtrací přes celitovou zátku. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku za vzniku 80 mg surového produktu. Část surového produktu, 20 mg, byla odebrána a přečištěna pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 28 % – 58 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za vzniku sloučeniny 2-[(2S)-4-[7-(5-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (10,8 mg, 21,0 μ mol, výtěžek 44 %, 99,9% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 513.

Krok C: 2-[(2S)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(5-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril. K roztoku kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (24,6 mg, 273 μ mol, 2,0 eq) a DIEA (70,6 mg, 546 μ mol, 95,1 μ l, 4,0 eq) v DCM (1,4 ml) byl přidán HATU (77,9 mg, 205 μ mol, 1,5 eq) při teplotě 0 °C. Po míchání při teplotě 0 °C po dobu 20 minut byl do směsi přidán 2-[(2S)-4-[7-(5-methyl-4-isochinoly)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (70 mg, 137 μ mol, 1,0 eq). Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 40 minut. Při dokončení byla směs zředěna vodou (2 ml) a extrahována dichlormetanem (6 \times 5 ml). Organické vrstvy byly vysušeny nad Na_2SO_4 a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn sloupcovou chromatografií (Al_2O_3 , petrolether/ethylacetát = 1/1 až ethylacetát/metanol 10/1) následně prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 35 % – 65 %, 10 min). Požadované frakce byly jímány a lyofilizovány za

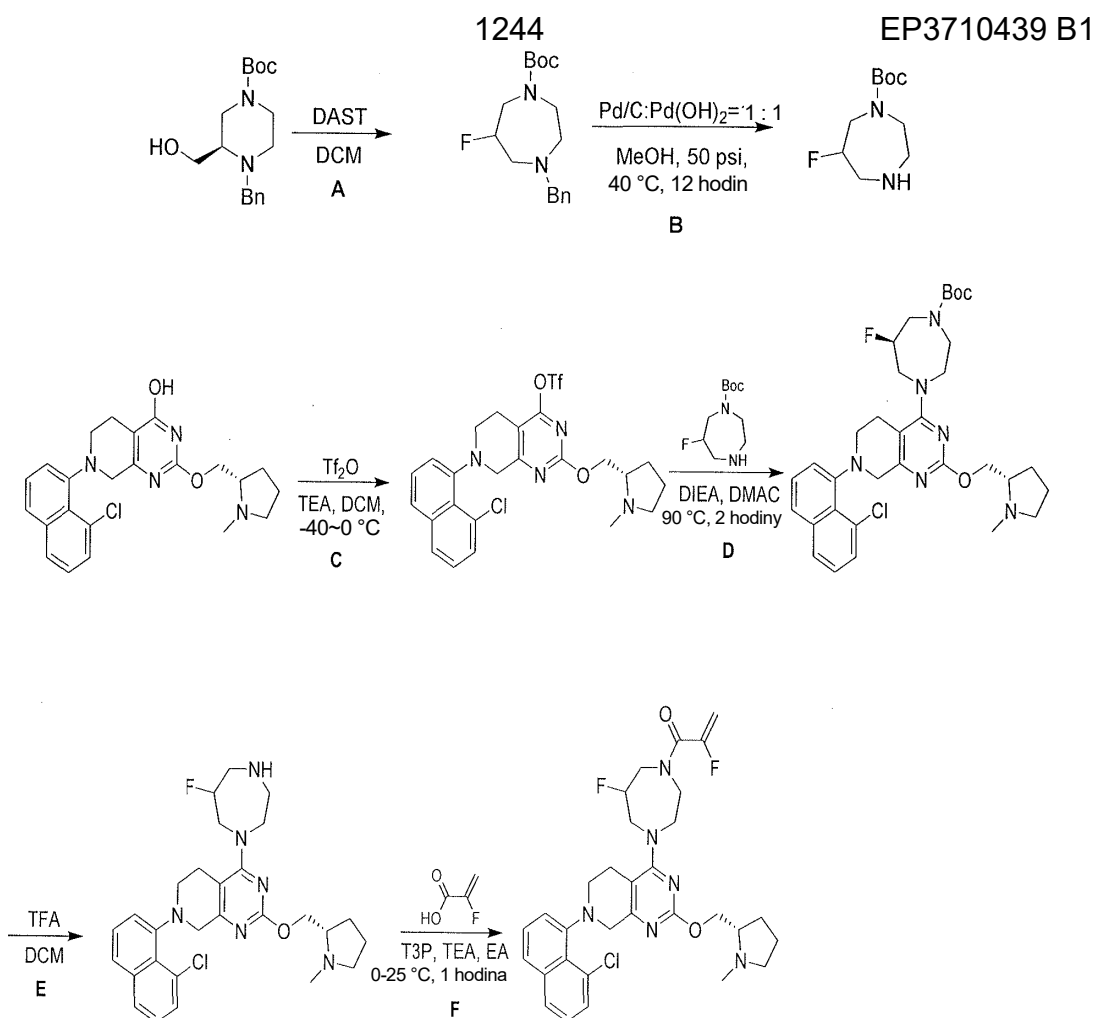
vzniku sloučeniny 2-[(2*S*)-1-(2-fluoroprop-2-enoyl)-4-[7-(5-methyl-4-isoquinolyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]piperazin-2-yl]acetonitril (20,6 mg, 34,3 μmol, výtěžek 25 %, 97,3% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 585.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 9,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 7,83 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55–7,44 (m, 2H), 5,54–5,32 (m, 1H), 5,31–5,18 (m, 1H), 5,09–4,48 (m, 1H), 4,43–4,34 (m, 1H), 4,32–4,07 (m, 4H), 4,06–3,81 (m, 2H), 3,64–3,42 (m, 2H), 3,35–3,26 (m, 1H), 3,25–2,96 (m, 4H), 2,92 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,90–2,73 (m, 2H), 2,72–2,61 (m, 2H), 2,51–2,42 (m, 3H), 2,34–2,23 (m, 1H), 2,13–1,99 (m, 1H), 1,92–1,73 (m, 3H).

Příklad 620



1-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2*S*)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl]-2-fluoro-prop-2-en-1-on



Krok A: terc-butyl-4-benzyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylát, terc-butyl-4-benzyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylát. K roztoku terc-butyl(3R)-4-benzyl-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,5 g, 4,90 mmol, 1 eq) v DCM (40 ml) byl přidán DAST (3,95 g, 24,48 mmol, 3,23 ml, 5 eq) po kapkách při teplotě 0 °C a směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 5 hodin. Ke směsi byl přidán nasycený NaHCO₃ (30 ml) a byla extrahována ethylacetátem (30 ml × 2). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována, zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (PE : EA=20~5 : 1) za vzniku terc-butyl-4-benzyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (980 mg, 3,18 mmol, výtěžek 64,91 %) jako žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 309.

Krok B: terc-butyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylát. Roztok terc-butyl-4-benzyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (900,00 mg, 2,92 mmol, 1 eq) a Pd/C (200 mg, 2,92 mmol, čistota 10 %, 1 eq) a Pd(OH)₂ (179,92 mg, 1,28 mmol, 4,39e-1 eq) v MeOH (20 ml) a směs byla míchána při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin

v H₂ (50 psi). Směs byla přefiltrována, zkoncentrována za vzniku *tert*-butyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (630 mg, 2,89 mmol, výtěžek 98,90 %) jako bezbarvý olej.

Krok

C: [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonát.

K roztoku 7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-olu (700 mg, 1,65 mmol, 1 eq) a TEA (500,09 mg, 4,94 mmol, 687,88 µl, 3 eq), byla přidána molekulová síta 4A (500 mg) v DCM (7 ml) Tf₂O (697,18 mg, 2,47 mmol, 407,71 µl, 1,5 eq) při teplotě -40 °C a směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 30 minut. Ke směsi byla přidána voda (2 ml) a byla extrahována DCM (5 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována, zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn silikagelovou sloupcovou chromatografií (PE : EA=10–1 : 1) za vzniku [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonát (470 mg, 843,83 µmol, výtěžek 51,22 %) ve formě červeného oleje. LCMS [ESI, M+1]: 557.

Krok D: *tert*-butyl-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-

karboxylát. K roztoku [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl], trifluorometansulfonátu (440 mg, 789,97 µmol, 1 eq) a *tert*-butyl-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (258,64 mg, 1,18 mmol, 1,5 eq) v DMAC (5 ml) byl přidán DIEA (306,29 mg, 2,37 mmol, 412,79 µl, 3 eq) a směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 30 minut. Směs byla přečištěna chromatografií na koloně s reverzní fází nad silikagelem (0,001 FA) za vzniku *tert*-butyl-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (260 mg, 415,88 µmol, výtěžek 52,65 %) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 625.

Krok E: 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin. K roztoku *tert*-

butyl-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-karboxylátu (240,00 mg, 383,89 µmol, 1 eq) v DCM (3 ml) byla přidána TFA (12,32 g, 108,05 mmol, 8,00 ml, 281,45 eq) a směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 30 minut. Směs byla

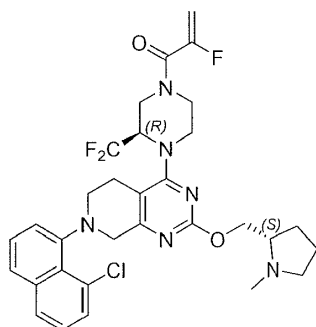
zkoncentrována a byl přidán DCM (10 ml), promyta nasyceným Na₂CO₃ (5 ml). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována a zkoncentrována za vzniku 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (200 mg, surový) jako žluté pevné látky. Část tohoto materiálu (160 mg, 304,73 μmol) byla použita přímo v dalším kroku. 40 mg surového produktu bylo přečištěno prep-HPLC (přečištěno prep-HPLC (kolona: Shim-pack C18 150*25*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN];B%: 4 % – 34 %,10 min), poté byl zbytek přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Xtimate C18 150*25 mm*5 um; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN];B%: 60 % – 90 %,10 min) za vzniku 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (9 mg, 16,99 μmol). LCMS [ESI, M+1]: 523.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ =7,76 (d, J=8,07 Hz, 1 H) 7,61 (t, J=8,38 Hz, 1 H) 7,52 (br d, J=7,46 Hz, 1 H) 7,44 (dt, J=15,86, 7,90 Hz, 1 H) 7,34 (t, J=7,76 Hz, 1 H) 7,25–7,18 (dd, J=7,46 Hz, 1 H) 4,80–5,24 (m, 1 H) 4,31–4,46 (m, 2 H) 4,08–4,30 (m, 2 H) 3,71–4,04 (m, 3 H) 3,50–3,68 (m, 2 H) 2,81–3,37 (m, 7 H) 2,46–2,73 (m, 5 H) 2,25–2,35 (m, 1 H) 2,01–2,14 (m, 1 H) 1,82–1,91 (m, 3 H).

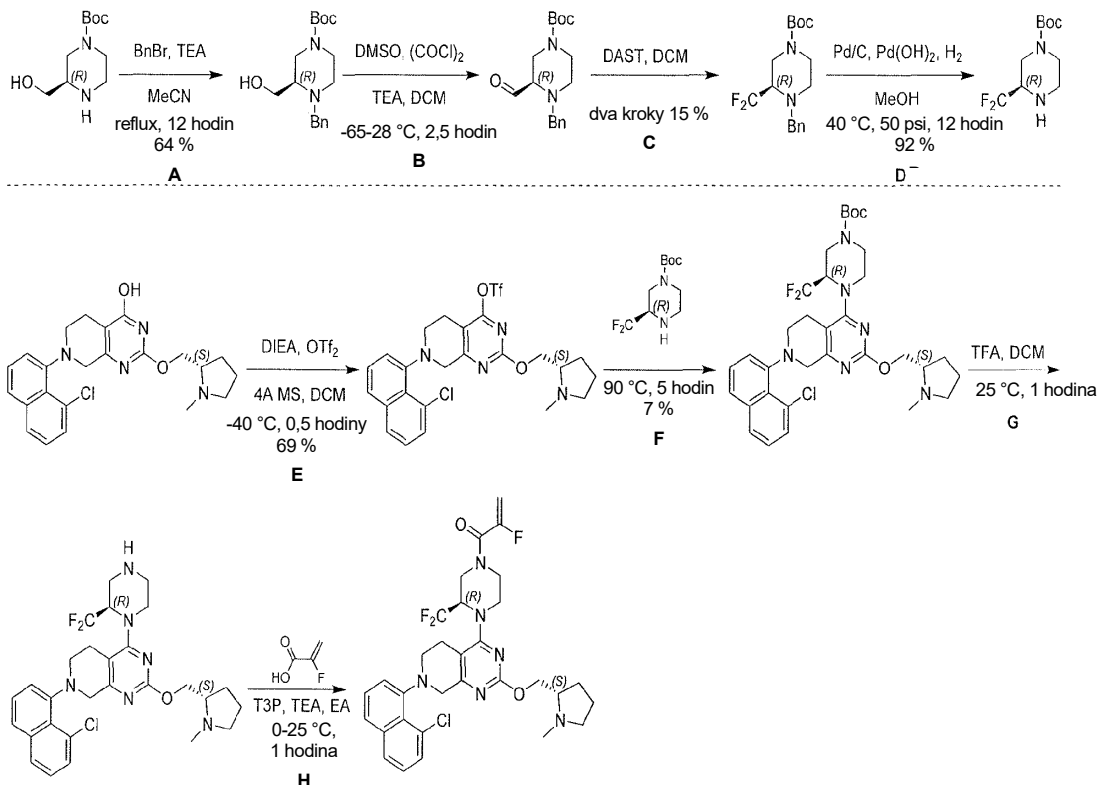
Krok F: 1-[4-(7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl]-2-fluoroprop-2-en-1-on. K roztoku 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-(6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (150,00 mg, 285,68 μmol, 1 eq) a kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (51,45 mg, 571,36 μmol, 2 eq) v EA (2 ml) byl přidán T3P (50 M, 17,14 μl, 3 eq) a TEA (231,27 mg, 2,29 mmol, 318,11 μl, 8 eq) při teplotě -40 °C a směs byla míchána při teplotě -40 °C po dobu 30 minut. Směs byla zředěna vodou (2 ml) a extrahována ethylacetátem (2 ml × 2). Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄, přefiltrována, zkoncentrována. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Shim-pack C18 150*25*10 um; mobilní fáze: [voda (0,225% FA)-ACN];B%: 18 % – 48 %, 10 min) za vzniku 1-[4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-6-fluoro-1,4-diazepan-1-yl]-2-fluoroprop-2-en-1-on (90 mg, 140,78 μmol, výtěžek 49,28 %, 93,4% čistota) ve formě žluté pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 597.

^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ = 7,76 (d, $J=8,19$ Hz, 1 H) 7,58–7,66 (m, 1 H) 7,50–7,56 (m, 1 H) 7,38–7,50 (m, 1 H) 7,31–7,37 (m, 1 H) 7,24–7,16 (m, 1 H) 4,90–5,55 (m, 3 H) 4,32–4,48 (m, 2 H) 3,48–4,27 (m, 11 H) 3,21–3,43 (m, 1 H) 2,80–3,16 (m, 2 H) 2,44–2,73 (m, 5 H) 2,25–2,36 (m, 1 H) 2,00–2,14 (m, 1 H) 1,77–1,91 (m, 3 H).

Příklad 621



1-[(3R)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2S]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-fluoroprop-2-en-1-on



Krok A: *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát. Reakční směs *tert*-butyl-(3*R*)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát (10 g, 46,2 mmol, 1 eq), BnBr (8,70 g, 50,9 mmol, 6,04 ml, 1,1 eq) a TEA (7,02 g, 69,36 mmol, 9,65 ml, 1,5 eq) v MeCN (100 ml) byla zahřívána na teplotu 80 °C po dobu 12 hodin. Po dokončení byla reakční směs zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (30 ml) a ethylacetátu (50 ml). Směs byla extrahována ethylacetátem (3 × 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (30 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn chromatografií se silikagelem (petrolether : ethylacetát = 5 : 1 až 3 : 1). Byla získána sloučenina *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylát (9 g, 29,4 mmol, výtěžek 64 %, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 307.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,28–7,20 (m, 5H), 3,95 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 5,6, 11,6 Hz, 1H), 3,61 (br dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 1H), 3,52 (br dd, J = 4,0, 11,2 Hz, 2H), 3,35 (br d, J = 13,3 Hz, 2H), 3,09 (br s, 1H), 2,77–2,65 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,20 (ddd, J = 3,2, 8,4, 12,0 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).

Krok B: *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-formyl-piperazin-1-karboxylát. DMSO (13,8 g, 176 mmol, 13,8 ml, 6,0 eq) byl přidán k roztoku při teplotě -65 °C (COCl)₂ (11,2 g, 88,1 mmol, 7,71 ml, 3,0 eq) v dichlormetanu (90 ml). Po 10 minutách byl během 15 minut pomalu zaváděn roztok *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-karboxylátu (9 g, 29,4 mmol, 1 eq) v dichlormetanu (40 ml). Po 1 hodině míchání při -65 °C byl přidán TEA (29,7 g, 294 mmol, 40,9 ml, 10,0 eq). Směs byla zahřívána na teplotu 28 °C po dobu 30 minut a poté byla při této teplotě míchána dalších 30 minut. Při dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (5 ml) a oddělena. Organická vrstva byla vysušena nad Na₂SO₄ a zkoncentrována ve vakuu. Byla získána sloučenina *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-formyl-piperazin-1-karboxylát (8,9 g, 29 mmol) jako žlutý olej, který byl použit pro další krok bez dalšího čištění.

Krok C: *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *tert*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-formyl-piperazin-1-karboxylátu (8,9 g, 29,2 mmol, 1,0 eq) v dichlormetanu (180 ml) byl přidán DAST (9,43 g, 58,5 mmol, 7,73 ml, 2 eq) při teplotě 0 °C. Reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 2 hodin. Při

dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným NaHCO₃ (150 ml) a extrahována ethylacetátem (3 × 150 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty solným roztokem (60 ml) a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek (petrolether : ethylacetát=5 : 1) byl přečištěn silikagelovou chromatografií (petrolether : ethylacetát=1 : 0 až 10 : 1). Byla získána sloučenina *terc*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylát (1,5 g, 4,48 mmol, výtěžek ve dvou krocích 15 %, 97,5% čistota) ve formě žlutého oleje. LCMS [ESI, M+1]:327.

Krok D: *terc*-butyl(3*R*)-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylát. K roztoku *terc*-butyl(3*R*)-4-benzyl-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylátu (1,5 g, 4,60 mmol, 1,0 eq) v MeOH (10 ml) byl přidán Pd/C (150 mg, 10% čistota), Pd(OH)₂/C (150 mg, 20% čistota) pod N₂. Suspenze byla několikrát odplyněna ve vakuu a probublána H₂. Směs byla míchána v H₂ (50 psi) při teplotě 40 °C po dobu 12 hodin. Při dokončení byla směs přefiltrována a filtrát byl zkoncentrován ve vakuu. Sloučenina *terc*-butyl(3*R*)-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylát (1,0 g, 4,23 mmol, výtěžek 92 %) byla získána jako žlutý olej, který byl použit pro další krok bez dalšího přečištění.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 5,91–5,43 (m, 1H), 4,17–3,78 (m, 2H), 3,13–2,66 (m, 5H), 1,48 (s, 9H).

Krok E: [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonát. K roztoku 7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-olu (1,0 g, 2,35 mmol, 1 eq), molekulového síta 4A (1,0 g) a TEA (953 mg, 9,41 mmol, 1,31 ml, 4,0 eq) v dichlormetanu (20 ml) byl přidán Tf₂O (996 mg, 3,53 mmol, 582 ul, 1,5 eq) při teplotě -40 °C a směs byla míchána 0,5 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (15 ml). Směs byla přefiltrována přes celitovou podložku. Filtrát byl oddělen a vodné vrstvy byly extrahovány dichlormetanem (30 ml). Organické vrstvy byly promyty solným roztokem (10 ml), vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Směs byla přečištěna silikagelovou chromatografií (SiO₂, petrolether : ethylacetát = 5 : 1 až 0 : 1) za vzniku [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[*(2S)*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonátu (1,0 g, 1,63 mmol, výtěžek 69 %, 91% čistota) ve formě hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]:557.

Krok F: *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylát. Reakční směs [7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]trifluorometansulfonátu (1,0 g, 1,80 mmol, 1,0 eq) a *tert*-butyl(3*R*)-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylátu (780 mg, 3,30 mmol, 1,84 eq) byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 5 hodin. Při dokončení byla reakční směs rozpuštěna v MeCN (5 ml). Reakční směs byla přečištěna na koloně typu „flash“ s reverzní fází [voda (0,1% FA)/acetonitril]. Frakce byly alkalizovány pevným NaHCO₃ na pH > 7 a zkoncentrovány ve vakuu. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 × 20 ml) a zkoncentrována ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-TLC (dichlormetan : MeOH=7 : 1) za vzniku *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylátu (80 mg, 122 μmol, výtěžek 7 %, 98% čistota) jako hnědého oleje. LCMS [ESI, M+1]: 643.

Krok G: 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(2*R*)-2-(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin. K roztoku *tert*-butyl(3*R*)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[[2*S*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-karboxylátu (20 mg, 31,1 μmol, 1 eq) v dichlormetanu (0,05 ml) byla přidána TFA (70,9 mg, 622 μmol, 46,0 μl, 20 eq). Reakční směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 1 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna nasyceným Na₂CO₃ (4 ml) a extrahována dichlormetanem : MeOH (10 : 1, 3 × 8 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn pomocí prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5u; mobilní fáze: [voda(10mM NH₄HCO₃)-ACN]; B%: 43 % – 73 %, 10 min). Frakce byly koncentrovány a lyofilizovány. Byla získána sloučenina 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(2*R*)-2-(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-[[2*R*]-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5*H*-pyrido[3,4-*d*]pyrimidin (4,22 mg, 7,77 μmol, výtěžek 25 %, 100% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]:543.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ = 7,81–7,74 (m, 1H), 7,66–7,59 (m, 1H), 7,56–7,52 (m, 1H), 7,50–7,40 (m, 1H), 7,35 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28–7,16 (m, 1H), 6,69–6,09 (m, 1H), 4,68–4,54 (m, 1H), 4,51–4,34 (m, 2H), 4,30–4,11 (m, 1H), 4,07–

3,68 (m, 2H), 3,63–3,46 (m, 2H), 3,44–3,31 (m, 2H), 3,30–3,21 (m, 1H), 3,20–2,97 (m, 4H), 2,92–2,83 (m, 1H), 2,78–2,67 (m, 1H), 2,58–2,49 (m, 3H), 2,38–2,26 (m, 1H), 2,15–2,02 (m, 1H), 1,94–1,73 (m, 3H).

Krok H: 1-[(3R)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-fluoro-prop-2-en-1-on. K roztoku 7-(8-chloro-1-naftyl)-4-[(2R)-2-

(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidinu (45 mg, 82,9 μ mol, 1,0 eq), kyseliny 2-fluoroprop-2-enové (22,4 mg, 249 μ mol, 3,0 eq) v ethylacetátu (1 ml) bylo přidáno molekulové síto 4A (100 mg). Po míchání při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny byl přidán TEA (126 mg, 1,24 mmol, 173 μ l, 15 eq) a T3P (211 mg, 331 μ mol, 197 μ l, 50% čistota, 4 eq) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána při teplotě 25 °C po dobu 0,5 hodiny. Při dokončení byla reakční směs zklidněna vodou (1 ml) a extrahována ethylacetátem (3 \times 5 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny nad Na₂SO₄ a zkoncentrovány ve vakuu. Zbytek byl přečištěn na koloně (Al₂O₃, petrolether : ethylacetát = 3 : 1 až 0 : 1), následně prep-HPLC (kolona: Waters Xbridge 150*25 5 μ ; mobilní fáze: [voda (0,05% hydroxid amonný v/v)-ACN]; B%: 55 % – 85 %, 10 min) za vzniku 1-[(3R)-4-[7-(8-chloro-1-naftyl)-2-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]methoxy]-6,8-dihydro-5H-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-(difluoromethyl)piperazin-1-yl]-2-fluoro-prop-2-en-1-on (5,98 mg, 9,72 μ mol, výtěžek 11 %, 99,4% čistota) ve formě bílé pevné látky. LCMS [ESI, M+1]: 615.

¹H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ = 7,81–7,75 (m, 1H), 7,67–7,61 (m, 1H), 7,55 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1H), 7,51–7,41 (m, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,28–7,17 (m, 1H), 6,48–5,83 (m, 1H), 5,47–5,31 (m, 1H), 5,27–5,19 (m, 1H), 4,88–4,65 (m, 1H), 4,59–4,31 (m, 4H), 4,21–4,10 (m, 1H), 4,04–3,76 (m, 2H), 3,69–3,44 (m, 3H), 3,33–2,92 (m, 4H), 2,75–2,64 (m, 1H), 2,61–2,52 (m, 1H), 2,49–2,48 (m, 3H), 2,36–2,25 (m, 1H), 2,13–2,02 (m, 1H), 1,88–1,72 (m, 3H).

PŘÍKLADY 622–678 uvedené v tabulce 1 jsou připraveny za použití komerčně dostupných meziproductů a/nebo meziproductů popsanych v tomto dokumentu podle metod uvedených v obecných reakčních schématech a podle stavu techniky uvedeného v příkladech.

Tabulka 1

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
622		650	
623		651	
624		652	
625		653	
626		654	

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
627		655	
628		656	
629		657	
630		658	
631		659	

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
632		660	
633		661	
634		662	
635		663	
636		664	

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
637		665	
638		666	
639		667	
640		668	
641		669	

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
642		670	
643		671	
644		672	
645		673	
646		674	

PŘÍKLADY 622–678			
Příklad č.	Struktura	Příklad č.	Struktura
647		675	
648		676	
649		677	
		678	

Příklad A

Analýza modifikace KRas G12C

Tento příklad ukazuje, že příkladné sloučeniny podle předkládaného vynálezu se kovalentně vážou na KRas G12C, pomocí analýzy LCMS k detekci kovalentního aduktu příkladné sloučeniny a KRAS G12C.

Koncentrace proteinů K-Ras (1–169) G12C, C51S, C80L, C118S s navázaným GDP a K-Ras (1–169) G12C, C51S, C80L, C118S, Q61H s navázaným GTP byla upravena na 2 μM v pufru pro analýzu K-Ras (25 mm HEPES, 150 mm NaCl, 5 mm MgCl₂ a 10 mm oktyl- β -glukopyranosidu při pH 7,5). Alikvotní část 10 μl každého roztoku proteinu byla poté přenesena na mikrotitrační destičku s 384 jamkami. Počáteční zásoby sloučenin byly vytvořeny v padesátinásobku jejich požadované konečné koncentrace v DMSO pro analýzu.

Příkladné referenční sloučeniny byly zředěny 25krát do pufru pro analýzu K-Ras na dvojnásobek jejich výsledné koncentrace. Ke každému z roztoků proteinu v mikrotitrační destičce bylo následně přidáno 10 μl roztoku každé z naředěných sloučenin, čímž byla zahájena reakce. Typické výsledné koncentrace sloučenin byly 3,0, 5,0 a 25,0 μM . v každém časovém bodě byly reakce zklidněny 20 μl 25mM roztoku kyseliny octové. Obvyklé doby dokončení analýzy byly 15, 180 a 1 440 minut. Jakmile byly všechny reakce zklidněny, destičky byly tepelně izolovány a vzorky byly injikovány do systému LC/MS za účelem pořízení dat.

Pořizování dat probíhalo na přesném hmotnostním spektrometru Agilent 6520 Q-TOF. Vzorky byly v kapalně fázi injikovány do kolony s reverzní fází C-3 za účelem odstranění testovacího pufru a vzorky byly připraveny pro hmotnostní spektrometr. Proteiny byly eluovány z kolony pomocí gradientu acetonitrilu a vedeny přímo do hmotnostního analyzátoru. Počáteční analýza nezpracovaných dat proběhla v softwaru Agilent MassHunter ihned po získání dat.

Analýza nezpracovaných dat intaktního proteinu spočívala výhradně v dekonvoluci vícenásobných nábojových stavů každého proteinu v roztoku pomocí dekonvoluce s maximální entropií, která je k dispozici v programu Mass Hunter. Aby se minimalizovala složitost, byly pro analýzu brány v úvahu pouze údaje v omezeném rozsahu hmotností, s minimálním intervalem jednoho Daltonova hmotnostního kroku. Výšky všech hmotností identifikovaných během analýzy nezpracovaných dat byly exportovány k další analýze v softwaru pro analýzu dat Spotfire®.

Závěrečná analýza dat probíhala ve více krocích v souboru programů pro analýzu dat Spotfire®. Stručně řečeno, hmotnost každého proteinu byla vypočtena jako procento celkového signálu daného vzorku, toto procento bylo poté normalizováno na

procento signálu proteinu v nepřítomnosti reaktivních sloučenin. Tyto normalizované signály byly uvedeny jako normalizované procento kontroly (POC). Zvýšená hodnota POC označuje sloučeninu, která za daných podmínek vykazuje vyšší stupeň modifikace ve srovnání s jinými sloučeninami za stejných podmínek. Výsledky pro příkladné referenční sloučeniny a sloučeniny podle vynálezu testované v koncentraci 5 μ M po dobu 3 hodin jsou uvedeny v tabulce 2. Legenda: „A“ \leq 25 % POC; „B“ $>$ 25 % POC – \leq 50 % POC; „C“ $>$ 50 % POC a ND = není stanoveno.

Tabulka 2

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
1	B	291	C
2	A	292	A
3	A	293	C
4	A	294	C
5	A	295	A
6	B	296	C
7	A	297	C
8	B	298	C
9	C	299	C
10	C	300	C
11	C	301	C
12	C	302	C
13	C	303	C
14	C	304	C
15	C	305	C
16	C	306	C
17	B	307	C
18	C	308	C
19	C	309	C
20	C	310	C
21	C	311	C
22	C	312	C
23	C	313	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
24	A	314	C
25	A	315	C
26	C	316	C
27	C	317	C
28	C	318	C
29	C	319	C
30	A	320	C
31	B	321	B
32	C	322	C
33	B	323	C
34	A	324	C
35	C	325	C
36	C	326	C
37	C	327	C
38	C	328	C
39	C	329	C
40	C	330	C
41	A	331	C
42	A	332	C
43	C	333	C
44	C	334	C
45	A	335	C
46	A	336	C
47	C	337	C
48	C	338	C
49	B	339	C
50	C	340	C
51	A	341	C
52	C	342	C
53	C	343	C
54	A	344	C
55	C	345	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
56	C	346	C
57	C	347	C
58	C	348	C
59	C	349	C
60	C	350	C
61	C	351	C
62	C	352	C
63	C	353	C
64	C	354	C
65	C	355	A
66	C	356	C
67	C	357	A
68	A	358	C
69	A	359	C
70	C	360	C
71	A	361	C
72	C	362	C
73	C	363	C
74	C	364	C
75	C	365	C
76	C	366	C
77	C	367	C
78	C	368	C
79	A	369	C
80	C	370	C
81	C	371	C
82	C	372	C
83	C	373	C
84	A	374	C
85	C	375	C
86	A	376	C
87	A	377	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
88	C	378	C
89	C	379	C
90	C	380	C
91	A	381	C
92	C	382	C
93	C	383	C
94	A	384	C
95	A	385	C
96	A	386	C
97	C	387	C
98	C	388	C
99	C	389	C
100	C	390	C
101	C	391	C
102	C	392	C
103	C	393	C
104	C	394	C
105	B	395	C
106	A	396	C
107	C	397	C
108	C	398	C
109	C	399	C
110	C	400	C
111	C	401	C
112	A	402	C
113	C	403	C
114	B	404	C
115	C	405	C
116	C	406	C
117	C	407	C
118	A	408	C
119	B	409	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
120	C	410	C
121	C	411	C
122	C	412	C
123	A	413	C
124	C	414	C
125	A	415	C
126	C	416	C
127	C	417	C
128	C	418	C
129	C	419	C
130	C	420	C
131	C	421	C
132	C	422	C
133	C	423	C
134	C	424	C
135	C	425	C
136	C	426	C
137	C	427	C
138	C	428	C
139	C	429	C
140	C	430	C
141	C	431	C
142	C	432	C
143	C	433	C
144	C	434	C
145	C	435	C
146	B	436	C
147	C	437	C
148	C	438	C
149	B	439	C
150	C	440	C
151	B	441	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
152	C	442	C
153	C	443	C
154	C	444	C
155	C	445	C
156	C	446	C
157	C	447	C
158	C	448	C
159	C	449	C
160	C	450	C
161	C	451	C
162	B	452	C
163	C	453	C
164	C	454	C
165	C	455	C
166	B	456	C
167	B	457	C
168	C	458	C
169	C	459	C
170	C	460	C
171	C	461	C
172	C	462	C
173	C	463	C
174	C	464	C
175	C	465	C
176	C	466	C
177	C	467	N.D.
178	C	468	N.D.
179	C	469	N.D.
180	C	470	N.D.
181	C	471	C
182	C	472	C
183	C	473	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
184	C	474	C
185	C	475	C
186	B	476	C
187	C	477	C
188	C	478	C
189	C	479	C
190	C	480	C
191	C	481	C
192	C	482	C
193	C	483	C
194	C	484	C
195	C	485	A
196	C	486	C
197	C	487	A
198	C	488	B
199	C	489	C
200	C	490	C
201	B	491	C
202	C	492	A
203	C	493	C
204	C	494	C
205	C	495	C
206	C	496	C
207	C	497	C
208	C	498	C
209	C	499	C
210	C	500	C
211	C	501	C
212	C	502	C
213	C	503	C
214	C	504	C
215	C	505	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
216	C	506	C
217	C	507	C
218	C	508	C
219	C	509	C
220	C	510	C
221	C	511	C
222	C	512	A
223	C	513	C
224	C	514	A
225	C	515	N.D.
226	C	516	N.D.
227	A	517	N.D.
228	C	518	N.D.
229	C	519	N.D.
230	C	520	N.D.
231	C	521	N.D.
232	C	522	N.D.
233	C	523	N.D.
234	C	524	C
235	C	525	B
236	C	526	C
237	C	527	N.D.
238	C	529	C
239	C	530	C
240	C	542	C
241	C	543	C
242	C	554	C
243	C	555	C
244	C	556	C
245	C	557	C
246	C	558	C
247	C	559	C

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
248	C	560	C
249	C	561	C
250	C	562	C
251	C	563	C
252	C	564	C
253	C	565	C
254	C	566	C
255	A	567	C
256	C	568	C
257	C	569	N.D
258	C	570	N.D
259	C	571	C
260	C	572	C
261	A	573	N.D.
262	A	574	C
263	C	575	C
264	C	576	C
265	C	577	C
266	C	578	C
267	C	579	C
268	C	580	C
269	C	581	C
270	C	582	C
271	C	583	C
272	C	584	N.D.
273	C	585	C
274	C	586	C
275	C	587	A
276	C	588	C
277	C	589	C
278	C	590	B
279	C	591	B

Inhibice aktivity KRas G12C příkladnými sloučeninami			
Příklad č.	POC	Příklad č.	POC
280	C	592	C
281	C	593	C
282	A	594	A
283	C	595	C
284	C	596	C
285	C	597	C
286	C	598	C
287	C	599	C
288	A	600	C
289	C		
290	C		

Příklad B

Inhibice KRas G12C-dependentního růstu buněk

Tento příklad ukazuje, že příkladné sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují růst nádorových buněčných linií, které exprimují KRas G12C.

Buněčná inhibice KRAs G12C pomocí vzorových sloučenin podle tohoto vynálezu byla stanovena měřením množství downstream markeru aktivity KRas, fosforylovaného ERK („Phospho-ERK“).

KRas G12C vyjadřují buňky NCI-H358 (ATCC CRL-5807), které byly pěstovány v médiu RPMI doplněném 10% fetálním hovězím sérem, penicilinem/streptomycinem a 10 mm HEPES. Buňky byly nanесeny do 96jamkových destiček potažených poly-D-Lysinem v koncentraci 50 000 buněk na jamku a bylo umožněno jejich spojení po dobu 8–12 hodin. Poté byly přidány zředěné sloučeniny v konečné koncentraci 0,5 % DMSO. Po 3 hodinách bylo médium odstraněno, přidáno 150 µl 4% formaldehydu a destičky byly inkubovány po dobu 20 minut. Destičky byly promyty PBS a permeabilizovány pomocí 150 µl ledově studeného 100% metanolu po dobu 10 minut. Nespecifické vázání protilátek na destičky bylo blokováno pomocí 100 µl blokovacího pufru Licor (Li-Cor Biotechnology, Lincoln NE) po dobu 1 hodiny při

pokožové teplotě. Pozitivní kontrolní vzorky a vzorky bez buněk byly zpracovány paralelně s testovanými vzorky jako standardy.

Množství fosfo-ERK bylo stanoveno pomocí protilátky specifické pro fosforylovanou formu ERK a porovnáno s množstvím GAPDH. Primární protilátky použité k detekci byly přidány následujícím způsobem: Fosfo-ERK (Cell Signaling cs9101) se zředěním 1 : 500 a GAPDH (Millipore MAB374) se zředěním 1 : 5000 v bloku Licor + 0,05% Tween 20. Destičky se inkubovaly 2 hodiny při pokojové teplotě. Destičky byly promyty PBS + 0,05% Tween 20.

Sekundární protilátky použité k vizualizaci primárních protilátek byly přidány následujícím způsobem: Anti-rabbit-680 se zředěním 1 : 1000 a Anti-mouse-800 se zředěním 1 : 1000 v přípravku Licor Block + 0,05% Tween 20 a inkubace po dobu 1 hodiny při pokojové teplotě. Destičky byly promyty PBS + 0,05% Tween 20. Do každé jamky byl přidán alikvotní podíl 100 μ l PBS a destičky byly odečítány na čtečce destiček LICOR AERIUS.

Signál pERK(Thr202/Tyr204) byl normalizován se signálem GAPDH a byl vypočten rozsah kontrolních hodnot DMSO v procentech. hodnoty IC_{50} byly vytvořeny pomocí čtyřparametrové shody křivky závislosti dávky na účinku. Výsledky pro příkladné referenční sloučeniny a sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 3. Legenda: „A“ $\geq 0,0001 - \leq 1 \mu M$; „B“ $> 1 \mu M$ a ND = nestanoveno.

Tabulka 3

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC_{50}	Příklad č.	IC_{50}
1	B	301	A
2	B	302	A
3	B	303	A
4	B	304	A
5	B	305	B
6	B	306	A
7	B	307	B
8	B	308	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
9	B	309	A
10	B	310	A
11	A	311	A
12	B	312	A
13	B	313	A
14	B	314	A
15	B	315	A
16	B	316	A
17	B	317	A
18	B	318	A
19	A	319	A
20	B	320	A
21	A	321	B
22	B	322	A
23	B	323	A
24	B	324	A
25	B	325	B
26	B	326	A
27	A	327	A
28	A	328	A
29	B	329	A
30	B	330	A
31	B	331	A
32	A	332	A
33	B	333	A
34	B	334	A
35	B	335	A
36	B	336	A
37	B	337	A
38	A	338	A
39	A	339	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
40	A	340	B
41	B	341	A
42	B	342	A
43	B	343	B
44	B	344	A
45	B	345	B
46	B	346	A
47	B	347	A
48	B	348	A
49	B	349	A
50	B	350	A
51	B	351	A
52	A	352	A
53	B	353	B
54	B	354	B
55	A	355	B
56	A	356	B
57	B	357	A
58	B	358	A
59	B	359	A
60	B	360	A
61	B	361	A
62	B	362	A
63	B	363	A
64	A	364	A
65	B	365	A
66	B	366	A
67	A	367	A
68	B	368	B
69	B	369	A
70	B	370	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
71	B	371	A
72	A	372	A
73	B	373	B
74	A	374	B
75	A	375	B
76	B	376	A
77	A	377	A
78	B	378	A
79	B	379	A
80	B	380	A
81	B	381	A
82	A	382	A
83	B	383	A
84	B	384	A
85	B	385	A
86	B	386	A
87	B	387	A
88	A	388	A
89	A	389	B
90	A	390	A
91	B	391	A
92	A	392	B
93	B	393	A
94	B	394	A
95	B	395	A
96	B	396	A
97	A	397	A
98	B	398	A
99	B	399	A
100	B	400	A
101	A	401	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
102	A	402	A
103	A	403	A
104	A	404	A
105	B	405	A
106	B	406	A
107	B	407	B
108	A	408	B
109	B	409	A
110	A	410	A
111	A	411	A
112	B	412	A
113	B	413	A
114	B	414	A
115	A	415	A
116	A	416	A
117	B	417	A
118	B	418	A
119	B	419	A
120	A	420	A
121	B	421	A
122	B	422	A
123	B	423	A
124	B	424	A
125	B	425	A
126	B	426	A
127	A	427	A
128	B	428	A
129	A	429	B
130	A	430	A
131	A	431	B
132	A	432	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
133	B	433	B
134	B	434	A
135	A	435	A
136	B	436	A
137	B	437	A
138	B	438	A
139	B	439	B
140	B	440	A
141	B	441	A
142	B	442	A
143	B	443	A
144	A	444	A
145	A	445	A
146	B	446	B
147	A	447	A
148	A	448	A
149	A	449	A
150	A	450	A
151	B	451	A
152	A	452	A
153	A	453	A
154	A	454	A
155	A	455	A
156	A	456	B
157	B	457	A
158	B	458	A
159	B	459	A
160	B	460	A
161	B	461	A
162	B	462	A
163	B	463	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
164	B	464	A
165	B	465	B
166	B	466	A
167	B	467	N.D.
168	B	468	N.D.
169	A	469	N.D.
170	A	470	N.D.
171	B	471	B
172	B	472	A
173	B	473	A
174	B	474	A
175	A	475	A
176	A	476	A
177	A	477	A
178	A	478	A
179	A	479	A
180	A	480	A
181	B	481	A
182	A	482	A
183	A	483	A
184	B	484	A
185	A	485	A
186	B	486	A
187	A	487	A
188	A	488	B
189	B	489	A
190	A	490	A
191	B	491	A
192	A	492	A
193	A	493	A
194	B	494	B

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
195	B	495	A
196	A	496	A
197	A	497	A
198	B	498	A
199	B	499	A
200	B	500	A
201	B	501	A
202	A	502	A
203	A	503	B
204	B	504	A
205	B	505	B
206	A	506	A
207	B	507	A
208	B	508	A
209	B	509	A
210	A	510	A
211	A	511	A
212	A	512	B
213	B	513	A
214	B	514	B
215	B	515	N.D.
216	B	516	A
217	B	517	A
218	A	518	A
219	B	519	A
220	A	520	A
221	A	521	A
222	A	522	A
223	A	523	A
224	A	524	A
225	A	525	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
226	A	526	A
227	A	527	A
228	A	528	B
229	A	529	A
230	A	530	A
231	A	542	A
232	B	543	A
233	A	554	A
234	A	555	A
235	A	556	A
236	A	557	A
237	A	558	A
238	A	559	A
239	B	560	A
240	B	561	A
241	B	562	A
242	A	563	A
243	A	564	A
244	A	565	A
245	A	566	A
246	A	567	B
247	B	568	A
248	B	569	B
249	A	570	B
250	B	571	A
251	A	572	B
252	A	573	B
253	A	574	A
254	A	575	A
255	B	576	A
256	B	577	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
257	A	578	A
258	B	579	A
259	A	580	A
260	A	581	A
261	B	582	A
262	B	583	A
263	A	584	A
264	B	585	A
265	A	586	A
266	A	587	B
267	A	588	A
268	A	589	A
269	A	590	B
270	A	591	B
271	A	592	B
272	A	593	A
273	B	594	B
274	A	595	A
275	A	596	A
276	A	597	A
277	A	598	A
278	A	599	B
279	A	600	A
280	A	601	A
281	A	602	A
282	B	603	B
283	A	604	A
284	A	605	B
285	A	606	A
286	A	607	A
287	A	609	A

Inhibice buněčné proliferace zprostředkované KRas G12C pomocí vzorových sloučenin			
Příklad č.	IC ₅₀	Příklad č.	IC ₅₀
288	B	609	A
289	B	610	B
290	A	611	B
291	A	612	B
292	B	613	A
293	A	614	A
294	B	615	A
295	B	616	A
296	A	617	B
297	A	618	B
298	A	619	A
299	A	620	N.D.
300	A	621	B

Příklad C

Zlepšená in vitro stabilita sloučenin se substitucí v R^A nebo R^B v krvi v plném rozsahu

Tento příklad ukazuje, že vzorové sloučeniny podle tohoto vynálezu obsahující substituce na R^A nebo alespoň na jednom R^B vykazují lepší stabilitu v krvi v celém rozsahu ve srovnání se sloučeninami, ve kterých jsou substituenty R^A a oba substituenty R^B vodíkem.

Materiály: Následující činidla byla použita tak, jak byla získána: acetonitril (HPLC grade, Burdick & Jackson, Madison, WI), fosfátový pufovaný roztok (PBS), pH 7,4 (Sigma-Aldrich, Co., St. Louis, MO), voda (HPLC grade, JT Baker, Phillipsburg, NJ), DMSO (EM Science, Merck KGaA, Darmstadt, Německo) a isopropanol (IPA, reagent grade, EMD Chemicals, Gibbstown, NJ). Jako pozitivní kontrolní sloučeniny byly v testu použity propanthelin a esmolol (Sigma-Aldrich). Jako vnitřní standard pro kvantifikaci byl použit diazepam (Sigma-Aldrich). Lidská krev v plném rozsahu byla získána od společnosti BioIVT (Westbury, NY) a byla mužského pohlaví. Všechna

ostatní činidla a rozpouštědla byla nejvyšší analytické kvality dodaná firmou Sigma (St. Louis, MO) a byla použita tak, jak byla přijata.

Inkubace krve: Stabilita in vitro reprezentativních sloučenin inhibitoru KRas G12C podle tohoto vynálezu v přítomnosti krve v plném rozsahu byla provedena následujícím způsobem. Jako pozitivní kontrolní prostředky byly při testech použity esmolol nebo propanthelin, o nichž je známo, že podléhají esterové hydrolyze esterázami v krvi a plazmě. 10 mm zásobní roztok propanthelinu, esmololu nebo sloučeniny podle tohoto vynálezu v DMSO byl zředěn DMSO na 500 μM . Alikvotní části krve v plném rozsahu (600 μl) byly ve třech opakováních umístěny do příslušných jamek polypropylenové 96jamkové destičky (Axygen Scientific, Union City, CA). Krev byla zředěna na 50 % pomocí PBS, pH 7,4 (600 μl). Naředěná krev byla inkubována předem po dobu 15 minut při 37 °C. Do každé jamky bylo současně dávkováno 12 μl zásobního roztoku DMSO 500 μM pro dosažení konečné testovací koncentrace 5 μM . Destičky byly míchány při 600 otáčkách za minutu po dobu 10 sekund na třepače destiček (IKA MTS 2/4 Digital Microtiter Shaker, VWR). Alikvotní části 100 μl z každé jamky krve v plném rozsahu byly přeneseny do tří samostatných 96jamkových destiček označených 0, 60 nebo 240 minut. Na konci každého určeného časového bodu byly červené krvinky rozloženy pomocí 100 μl vody, míchány při 600 otáčkách za minutu po dobu jedné minuty a zastaveny 800 μl acetonitrilu obsahujícího IS (0,625 μM diazepam). Destičky byly míchány na třepače při 600 otáčkách za minutu a rotovány v centrifuze při 2095 x g po dobu 7 minut při pokojové teplotě pomocí stolní centrifugy Allegra (Beckman Coulter, Fullerton, CA). Supernatant (100 μl) byl přenesen do mělké 96jamkové destičky (Costar) pomocí systému pro manipulaci s kapalnými vzorky (Apricot, Perkin-Elmer, Boston, MA). Ke každému vzorku supernatantu bylo přidáno 100 μl vody na konečný objem 200 μl . Destičky byly uzavřeny a obsah každé jamky byl analyzován pomocí LC-MS/MS.

Analytická kvantifikace: Systém LC-MS/MS se skládal z autosampleru HTS-PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC), HPLC HP1200 (Agilent, Palo Alto, CA) a hmotnostního spektrometru API4000 s trojitým kvadrupólem (PE Sciex, divize Applied Biosystems, Foster City, CA). Chromatografické separace analytu a vnitřního standardu bylo dosaženo při pokojové teplotě pomocí kolony C18 (Kinetex[®], 30 × 3,0 mm, velikost částic 2,6 μm , Phenomenex, Torrance, CA) ve spojení s podmínkami

gradientu za použití mobilních fází A (vodná 0,1% kyselina mravenčí s 1% isopropylalkoholem) a B (0,1% kyselina mravenčí v acetonitrilu). Celková doba trvání jednoho vstříku včetně opětovného dosažení rovnováhy byla 2 minuty. Hmotnostní spektrometrická detekce analytů byla provedena pomocí ionizačního režimu ESI⁺. Iontový proud byl optimalizován během infuze zásobního roztoku propantelinu, esmololu nebo reprezentativní testované sloučeniny. Odezvy analytu, včetně IS, byly měřeny pomocí vícenásobného monitorování reakcí (MRM) přechodů jedinečných pro každou sloučeninu.

Výpočty: Data byla získána a špičkové plochy byly vypočteny pro testované sloučeniny a vnitřní standard pomocí softwaru Analyst 1.6.2 (Sciex). Průměrné poměry špičkových ploch byly vypočteny zprůměrováním poměrů špičkových ploch (n=3) každé testované sloučeniny a IS pro každý vzorek.

Tabulky špičkových ploch byly exportovány do programu BioAssay Enterprise (CambridgeSoft, Cambridge, MA), kde byly průměrné poměry špičkových ploch analytu a vnitřního standardu použity k výpočtu zbytkové hodnoty v procentech (%REM) a poločasu rozpadu ($t_{1/2}$). Zbývající hodnota v procentech (f) byla vypočtena stanovením poměru plochy špičky v každém časovém bodě k poměru špičkové plochy vzorků s nulovým časem. hodnota $t_{1/2}$ byla určena vydělením $\ln(2)$ hodnotou k_m . Rozsah ztráty testované směsi (k_m) byla určena lineární regresí - $\ln(f(t))$ v závislosti na čase. v regresi byl použit tvar „ $y=mx$ “, model tedy musel mít úsek zachycení 100 % a předpokládalo se, že metabolismus probíhá podle kinetiky prvního řádu.

Pozitivní kontrolní sloučeniny, propanthelin nebo esmolol, a reprezentativní sloučeniny inhibitoru KRas G 12C podle tohoto vynálezu byly inkubovány v přítomnosti lidské krve v plném rozsahu při 37 °C po dobu 240 minut. Poločas rozpadu propanthelinu, esmololu a každé testované sloučeniny po 240 minutách inkubace při 37 °C je uveden v tabulce 4. Legenda: A ≤ 200 min; B > 200 min - ≤ 1000 min; C > 1000 min - ≤ 2000 min; a D > 2000 min

Tabulka 4.

In vitro stabilita vzorových inhibitorů KRas G12C v lidské krvi v plném rozsahu	
Příklad č.	Poločas rozpadu sloučeniny
propanthelin	A
235	D
236	B
331	B
359	B
367	C
372	D
478	D
479	D
480	D
481	D
482	D
484	A
485	D
490	A
491	A
495	B
498	D
501	A
502	B
504	A
506	C
507	D
509	D
510	C
511	D
512	D
513	C
514	D
515	D

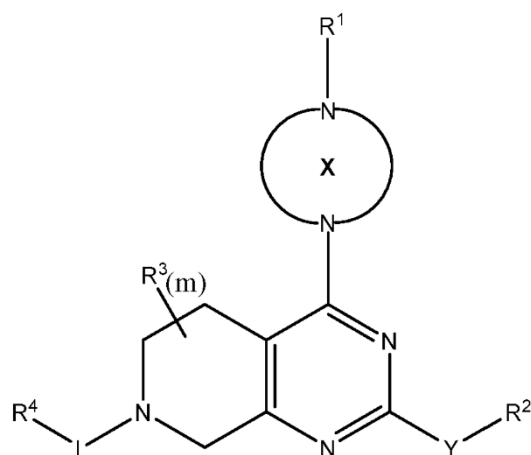
In vitro stabilita vzorových inhibitorů KRas G12C v lidské krvi v plném rozsahu	
Příklad č.	Poločas rozpadu sloučeniny
propanthelin	A
516	D
517	C
524	D
552	D
557	D
579	C

Výsledky: Podle očekávání vykazoval pozitivní kontrolní propanthelin krátký poločas 98 min. Ve srovnání s tím se poločas příkladných sloučenin inhibitorů KRas G12C obsahujících substituce na R^A nebo R^B v lidské krvi v plném rozsahu v některých případech prodloužil více než trojnásobně nebo více než čtyřnásobně ve srovnání s nesubstituovanými sloučeninami, např. příklady 331 a 359, což vedlo k výrazně lepším farmakodynamickým a farmakokinetickým vlastnostem těchto sloučenin, které měly za následek větší stabilitu in vivo a zvýšenou biologickou dostupnost.

Ačkoli byl vynález popsán v souvislosti s jeho konkrétními provedeními, je zřejmé, že jej lze dále modifikovat, a předpokládá se, že tato přihláška se bude vztahovat na jakékoli varianty, způsoby použití nebo úpravy vynálezu, které se budou obecně řídit principy vynálezu a zahrnují takové odchylky od tohoto popisu, které jsou známé nebo obvyklé v oboru, jehož se vynález týká, a které lze aplikovat na základní charakteristiky uvedené výše, a tak, jak je uvedeno v rozsahu přiložených nároků.

NÁROKY

1. Sloučenina se vzorcem (II):

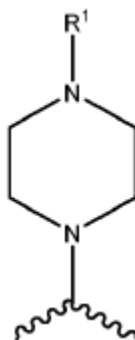


Vzorec (II)

nebo její farmaceuticky přijatelná sůl:

kde:

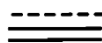
R^1 -X je



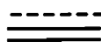
kde piperazinylový kruh je volitelně substituován R^8 ;

Y je vazba, O, S nebo NR^5 ;

R^1 je $-C(O)C(R^A)$



$C(R^B)_p$, kde



je dvojná vazba, p je dvě, každá ze skupin R^B je vodík a R^A je halogen;

R^2 je vodík, alkyl, hydroxyalkyl, dihydroxyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, $-Z-NR^5R^{10}$, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl, heteroaryl nebo heteroarylalkyl, kde každá ze skupin Z, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl, heteroaryl a heteroarylalkyl může být volitelně substituována jednou nebo více skupinami R^9 ;

každá ze skupin Z je alkylen C1-C4;

každá ze skupin R^3 je nezávisle alkyl C1-C3, oxo, haloalkyl, hydroxyl nebo halogen;

L je vazba, $-C(O)-$ nebo alkylen C1-C3;

skupina R^4 je vodík, cykloalkyl, heterocyklyl, aryl, aralkyl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu, aralkylu a heteroarylu může být volitelně substituována jednou nebo více skupinami R^6 , R^7 nebo R^8 ;

každá ze skupin R^5 je nezávisle vodík nebo alkyl C1-C3;

skupina R^6 je cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, aryl nebo heteroaryl, kde každá ze skupin cykloalkylu, heterocyklylu, arylu nebo heteroarylu může být volitelně substituována jednou nebo více skupinami R^7 ;

každá ze skupin R^7 je nezávisle halogen, hydroxyl, alkyl C1-C6, cykloalkyl, alkoxy, haloalkyl, amino, kyano, heteroalkyl, hydroxyalkyl nebo Q-haloalkyl, kde Q je O nebo S;

skupina R^8 je oxo, alkyl C1-C3, alkynyl C2-C4, heteroalkyl, kyano, $-C(O)OR^5$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, kde alkyl C1-C3 může být volitelně substituován skupinou kyano, halogenem, $-OR^5$, $-N(R^5)_2$ nebo heteroarylem;

každá skupina R^9 je nezávisle vodík, oxo, acyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, kyano, halogen, alkyl C1-C6, aralkyl, haloalkyl, heteroalkyl, cykloalkyl, heterocyklyl, heterocyklylalkyl, alkoxy, dialkylaminyl, dialkylamidoalkyl nebo dialkylaminylalkyl, kde alkyl C1-C6 může být volitelně substituován cykloalkylem;

každá skupina R^{10} je nezávisle vodík, acyl, alkyl C1-C3, heteroalkyl nebo hydroxyalkyl;

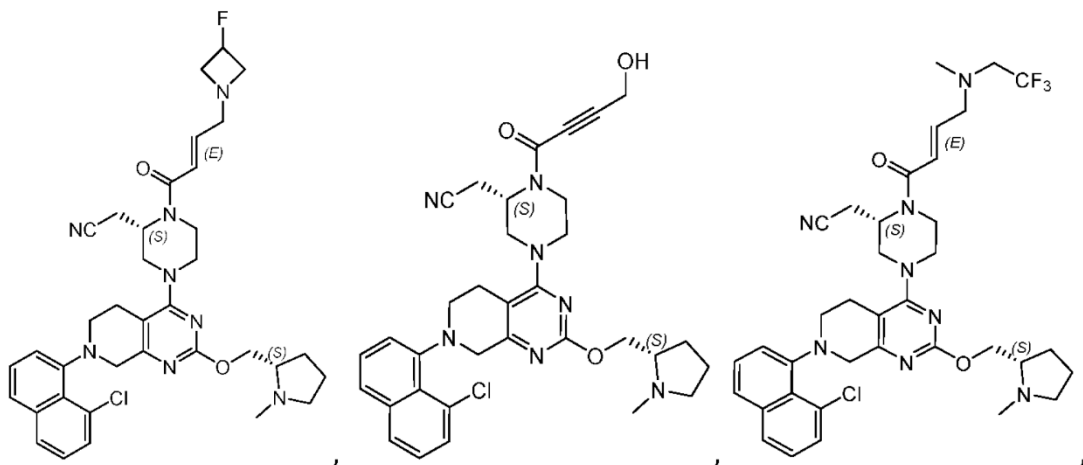
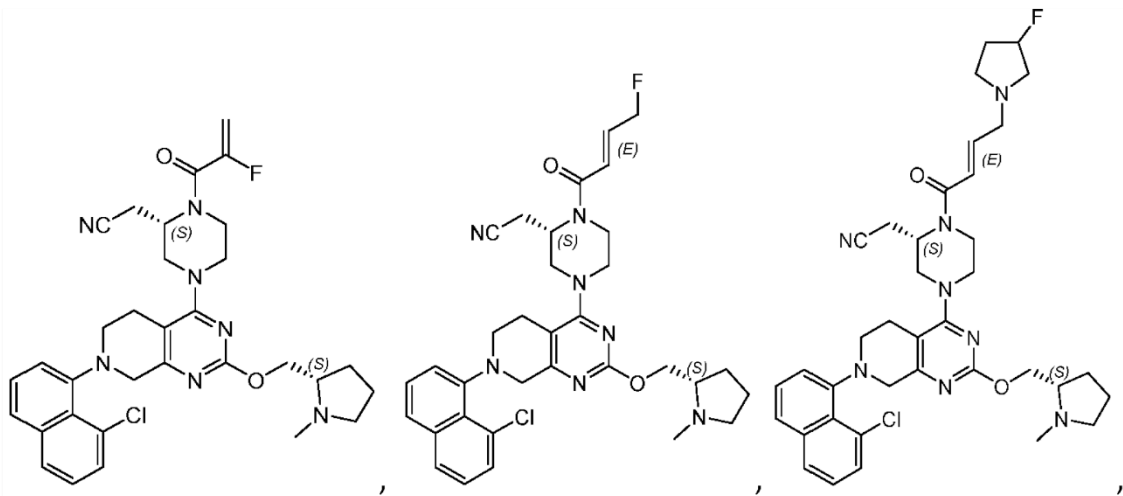
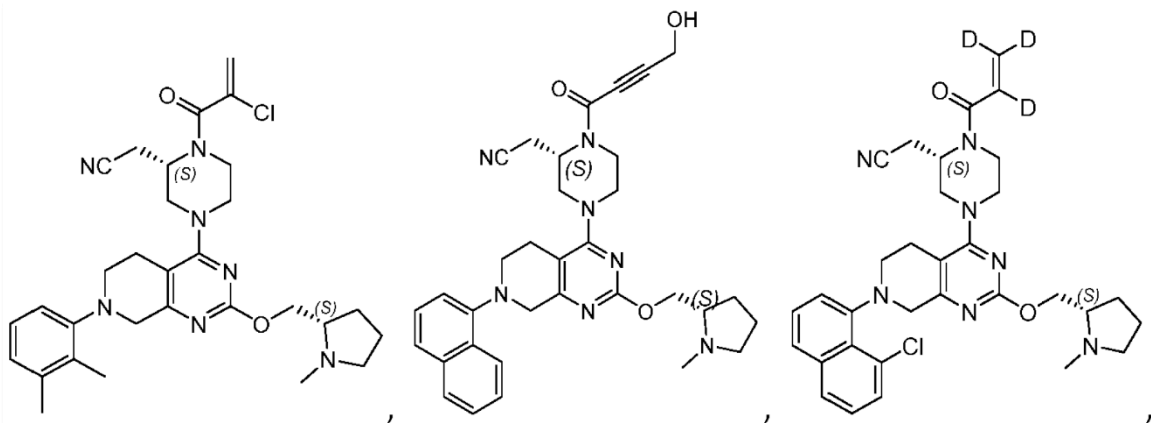
skupina R^{11} je haloalkyl; a

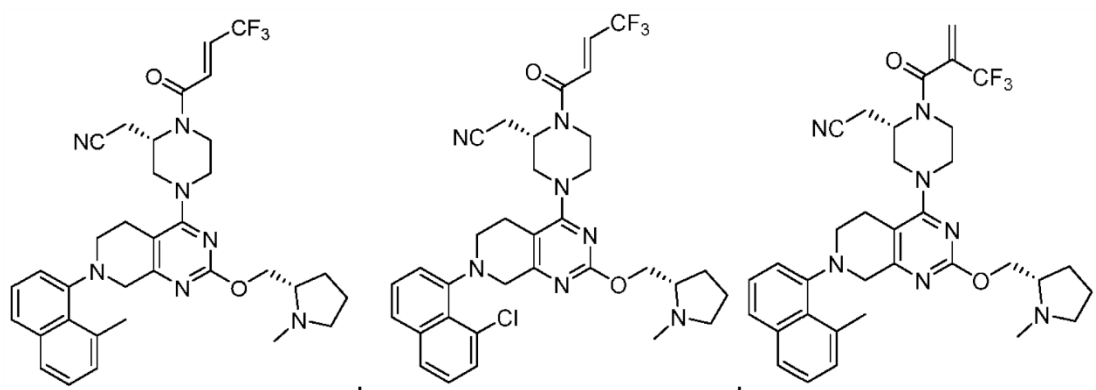
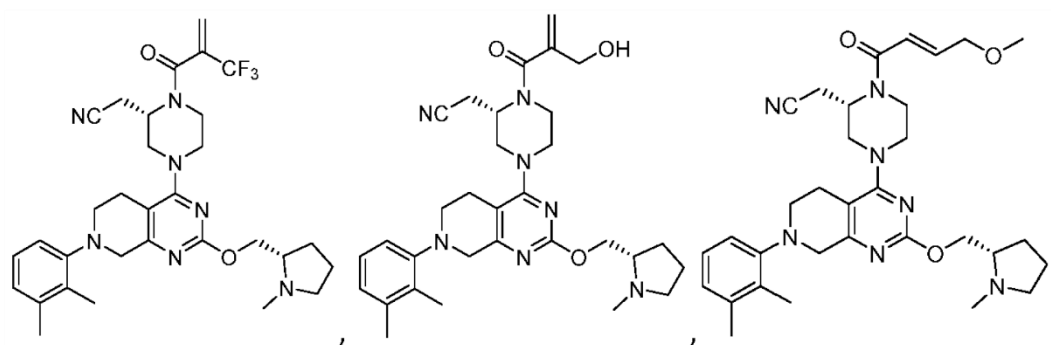
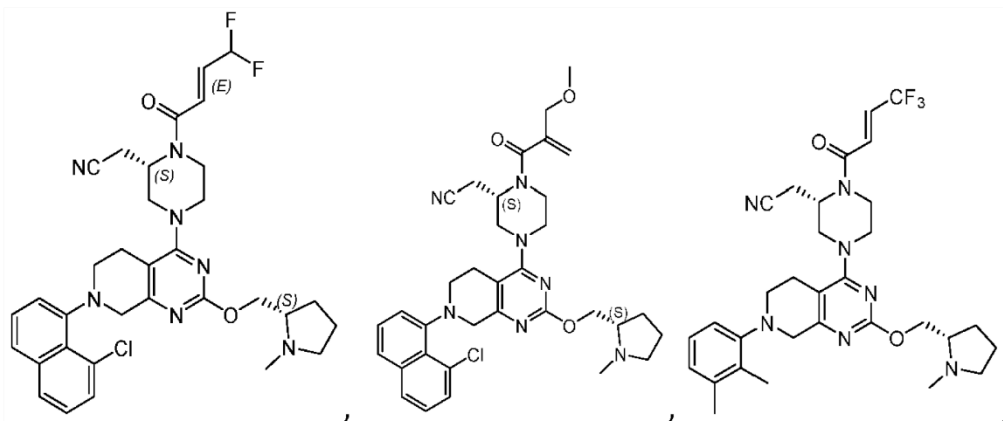
m je nula nebo celé číslo mezi 1 a 2.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Y je O.
3. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je vybráno ze skupiny obsahující hydroxyalkyl, alkylaminylalkyl, dialkylaminylalkyl, $-ZNR^5R^{10}$, heterocyklyl a heterocyklylalkyl, kde každá skupina Z, heterocyklyl nebo heterocyklylalkyl je nezávisle volitelně substituována skupinou R^9 .
4. Sloučenina podle nároku 3, kde heterocyklyl z heterocyklylalkylu je nezávisle azetidiny, methylazetidiny, ethylazetidiny, isopropylazetidiny, difluoroazetidiny, cyklopropylazetidiny, tetrahydropyranylazetidiny, tetrahydropyranyl, pyrrolidiny, methylpyrrolidiny, dimethylpyrrolidiny, isopropylpyrrolidiny, cykloalkylalkylpyrrolidiny, hydroxypyrrrolidiny, fluoropyrrolidiny, difluoropyrrolidiny, (N-methyl)fluoropyrrolidiny, (N-methyl)difluoropyrrolidiny, methoxyethylpyrrolidiny, (N-methyl)methoxypyrrrolidiny, piperaziny, dimethylaminylpyrrolidiny, morfoliny, methylmorfoliny, ethylmorfoliny, isopropylmorfoliny, oxetany, 1,4-oxazepany, piperidiny, methylpiperidiny, acylpiperidiny, kyanopiperidiny, cykloalkylpiperidiny, halopiperidiny, dihalopiperidiny, fluoropiperidiny, difluoropiperidiny, alkoxy-piperidiny, pyrrolidony, thiomorfoliny-1,1-dioxid, 3-azabicyklo[3,1,0]hexany, oxa-5-azabicyklo[2,2,1]heptan-5-yl nebo azabicyklo[2,2,1]heptan-2-yl.
5. Sloučenina podle nároku 4, kde (N-methyl)difluoropyrrolidiny je 3,3-difluoro-1-methylpyrrolidiny.
6. Sloučenina podle nároku 4, kde heterocyklyl je N-methylpyrrolidiny.
7. Sloučenina podle nároku 3, kde skupinou R^2 je dialkylaminylalkyl volitelně substituovaný jednou nebo více skupinami R^9 .
8. Sloučenina podle nároku 1, kde skupinou R^4 je aryl volitelně substituovaný jednou nebo více skupinami R^7 .

1288

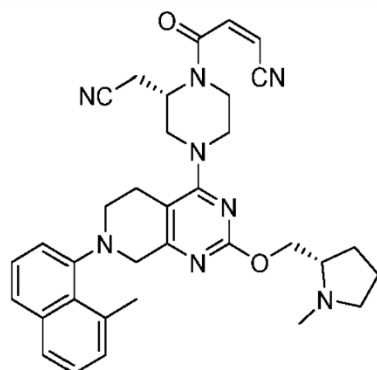
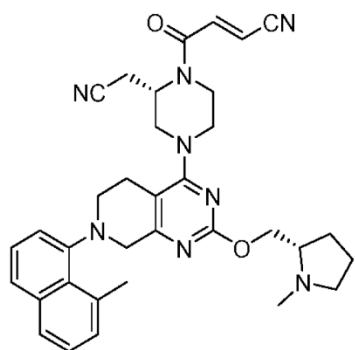
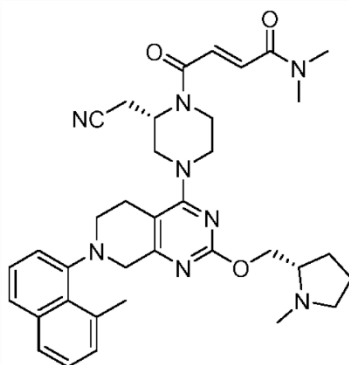
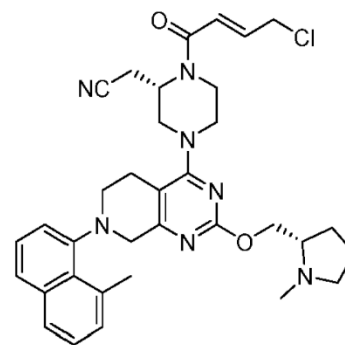
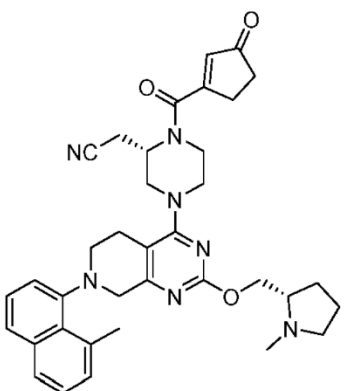
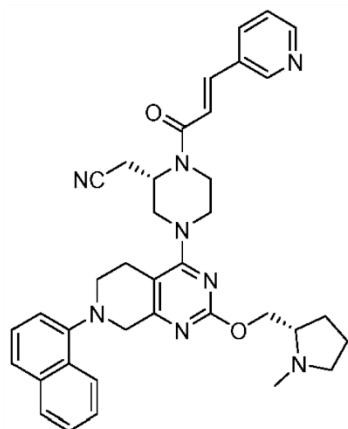
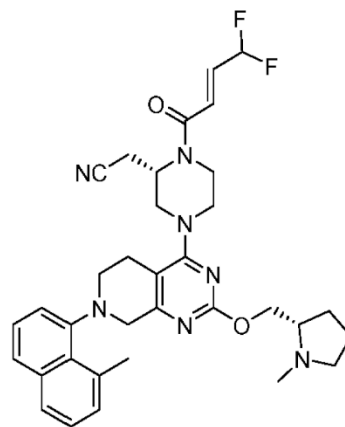
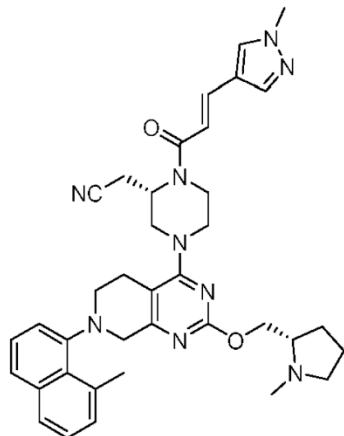
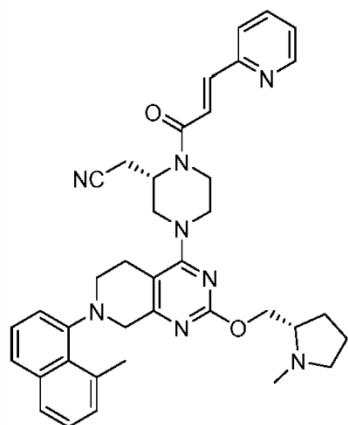
EP3710439 B1





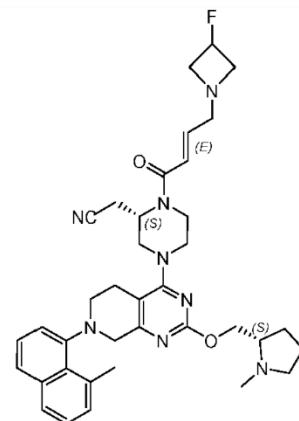
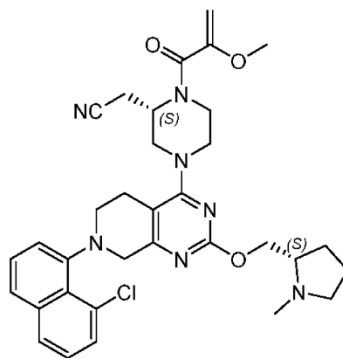
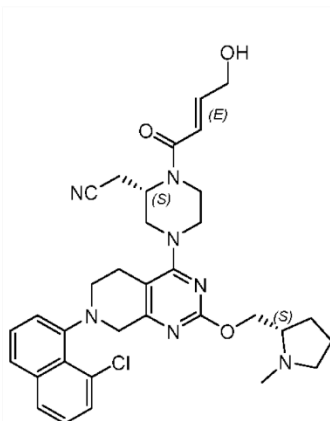
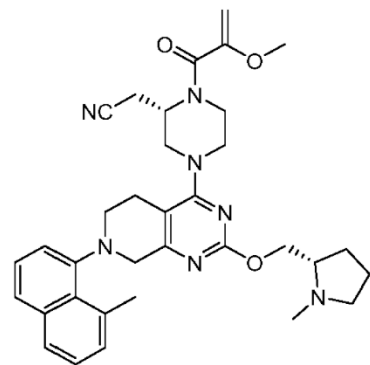
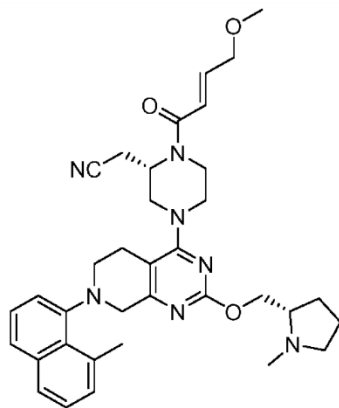
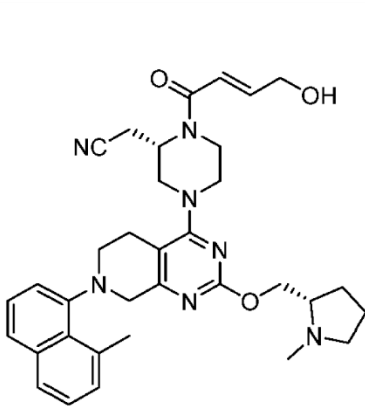
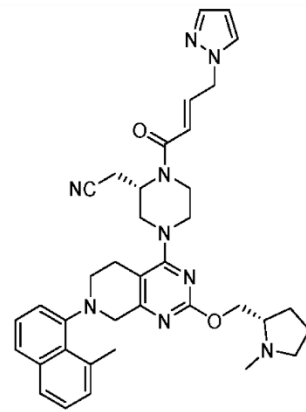
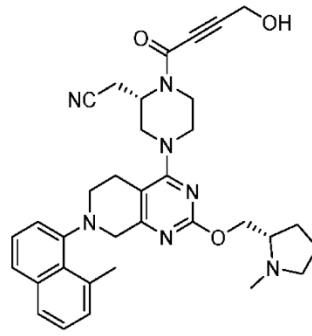
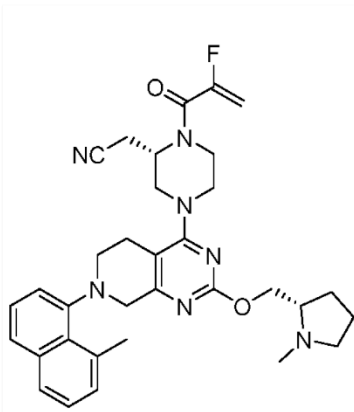
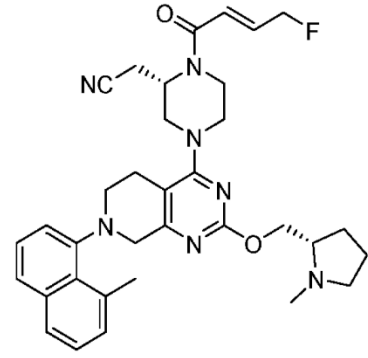
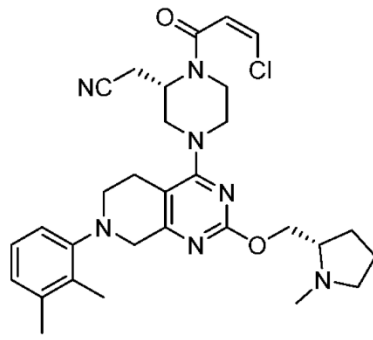
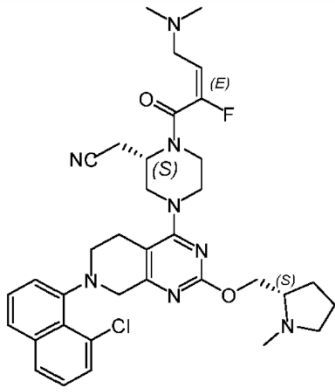
1290

EP3710439 B1



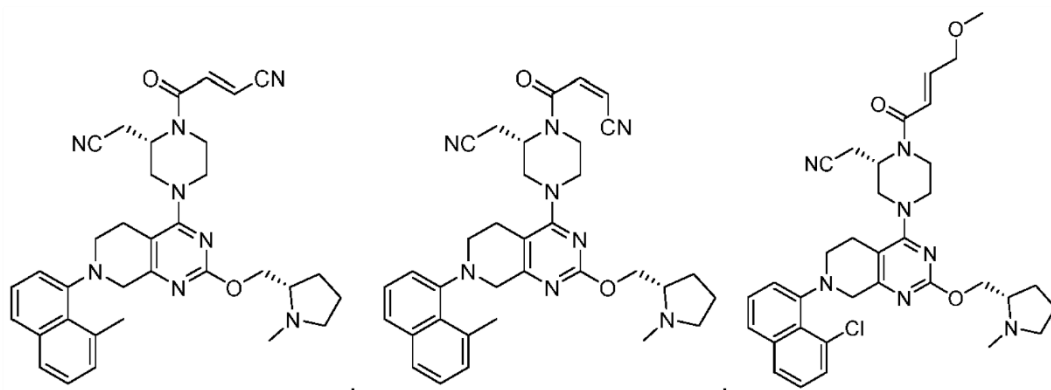
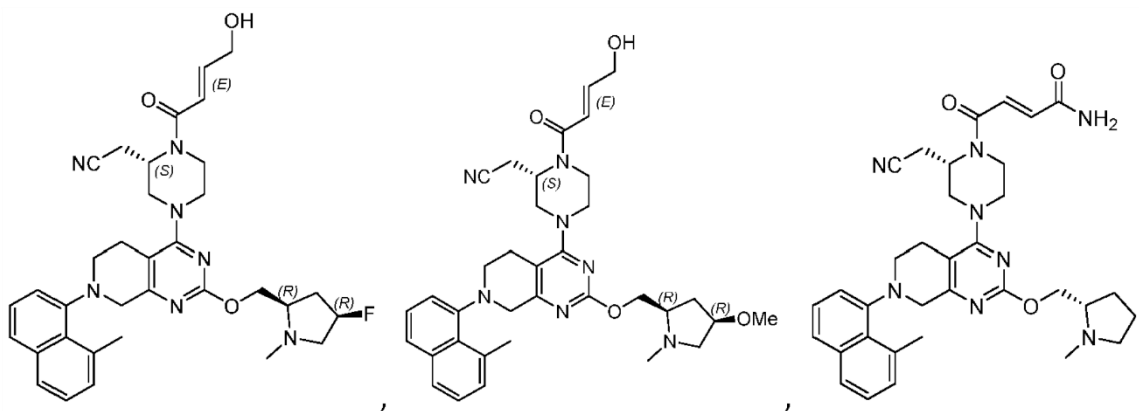
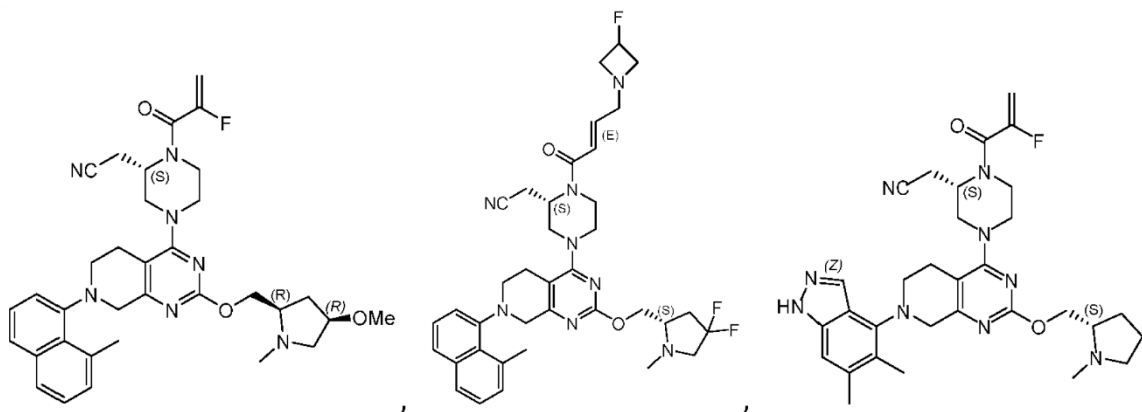
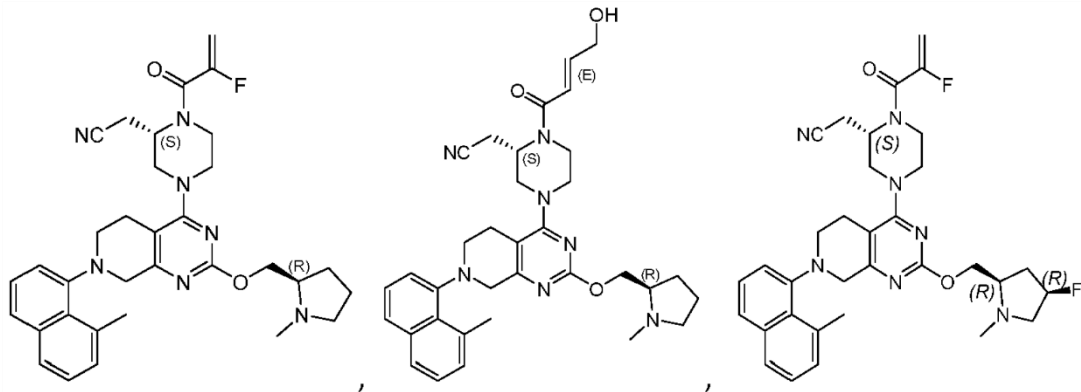
1291

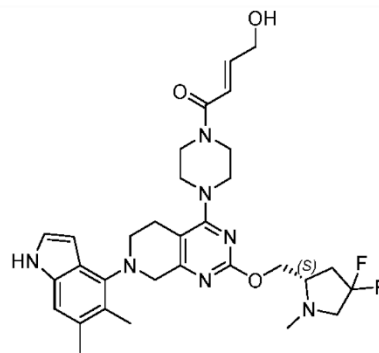
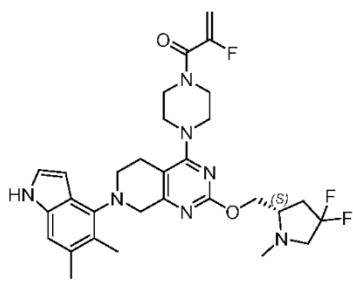
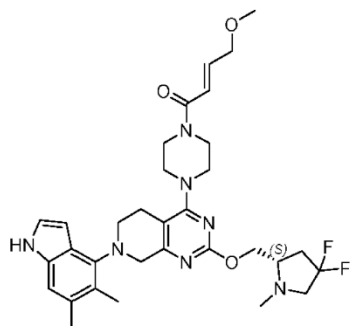
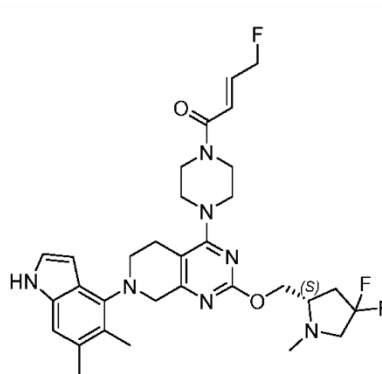
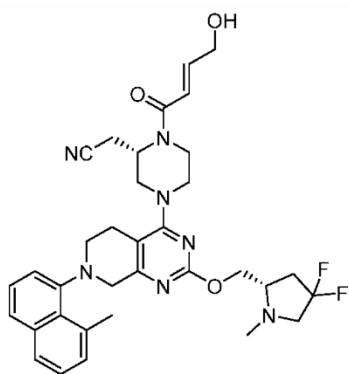
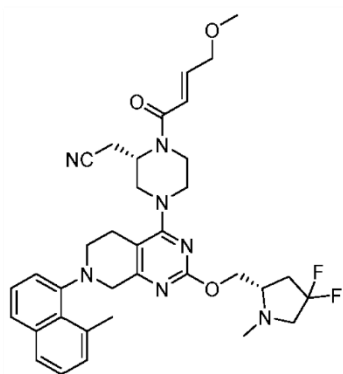
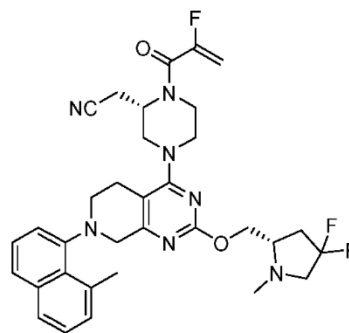
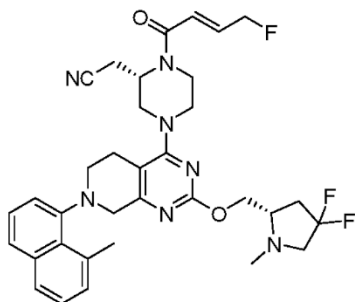
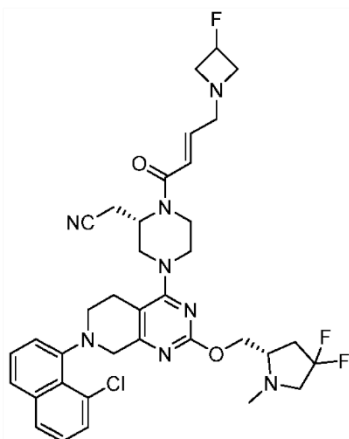
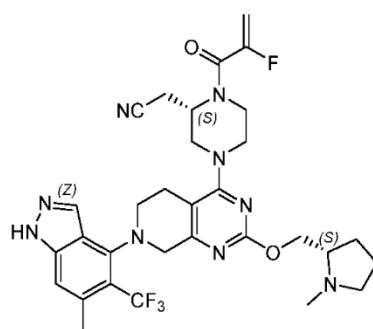
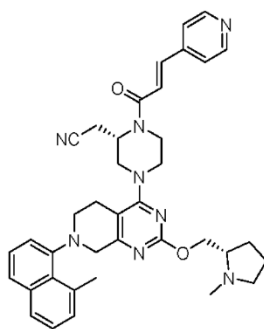
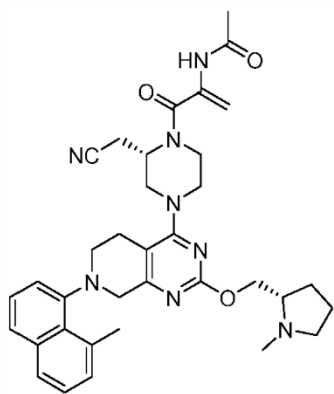
EP3710439 B1



1292

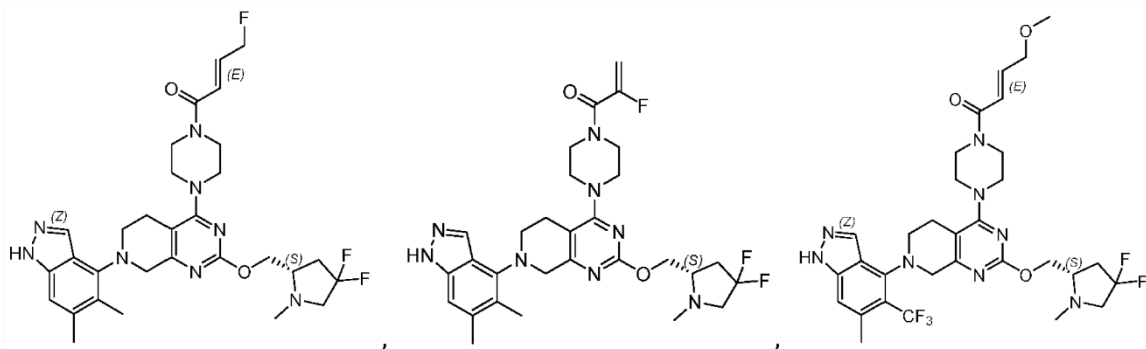
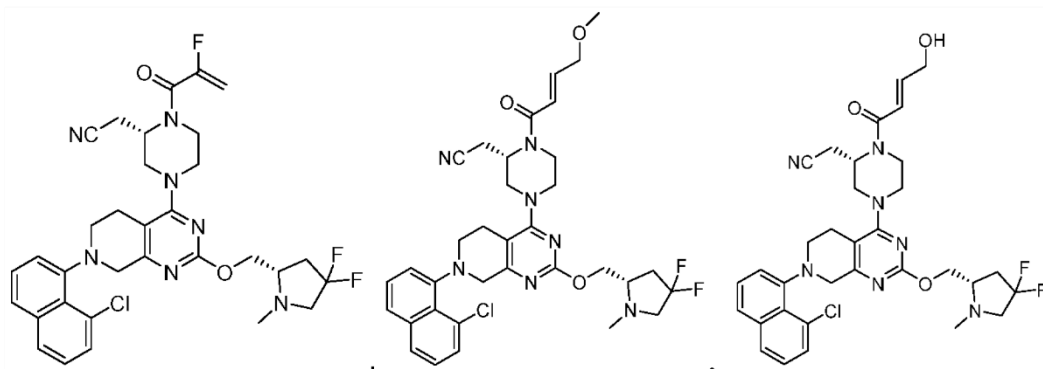
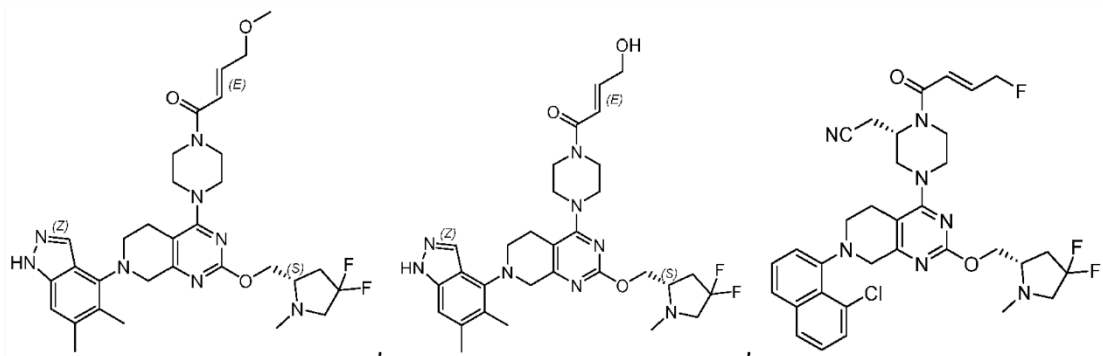
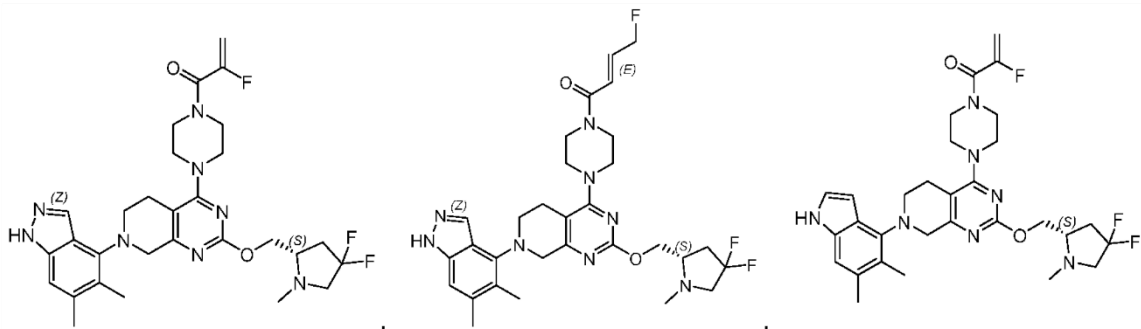
EP3710439 B1





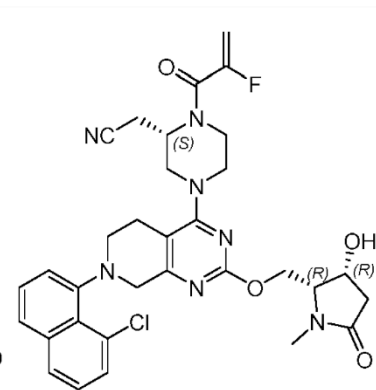
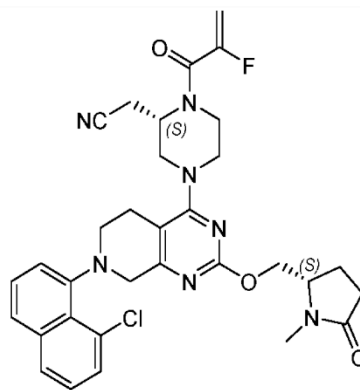
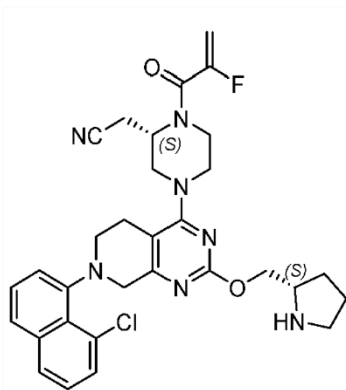
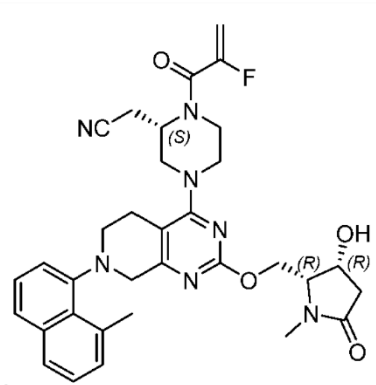
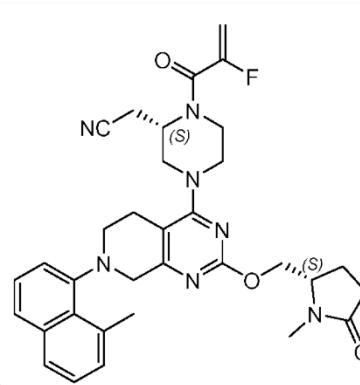
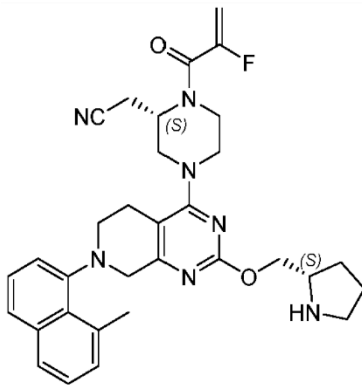
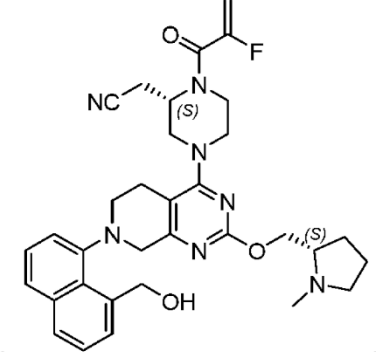
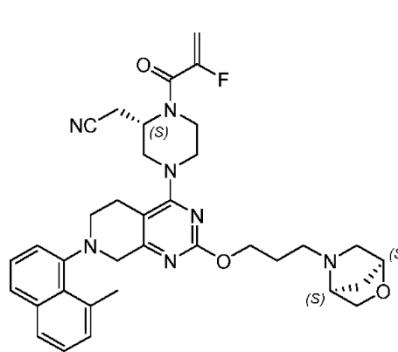
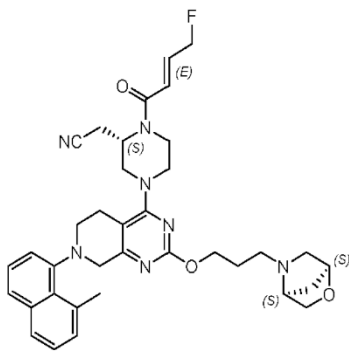
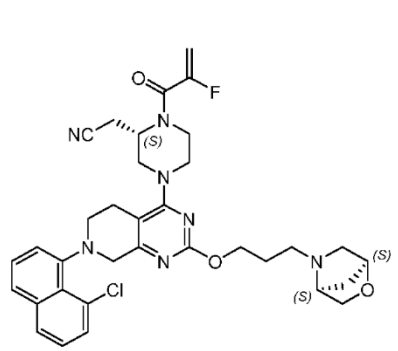
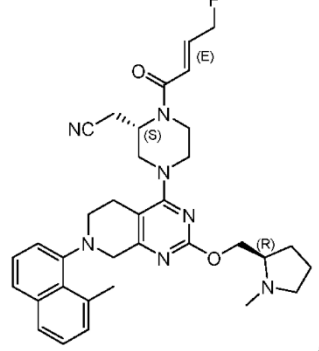
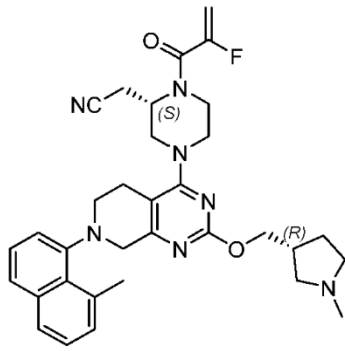
1294

EP3710439 B1



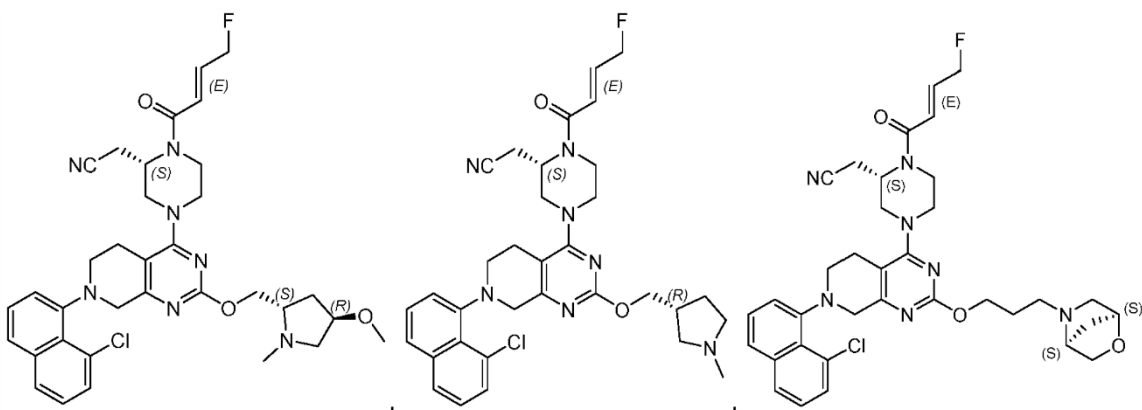
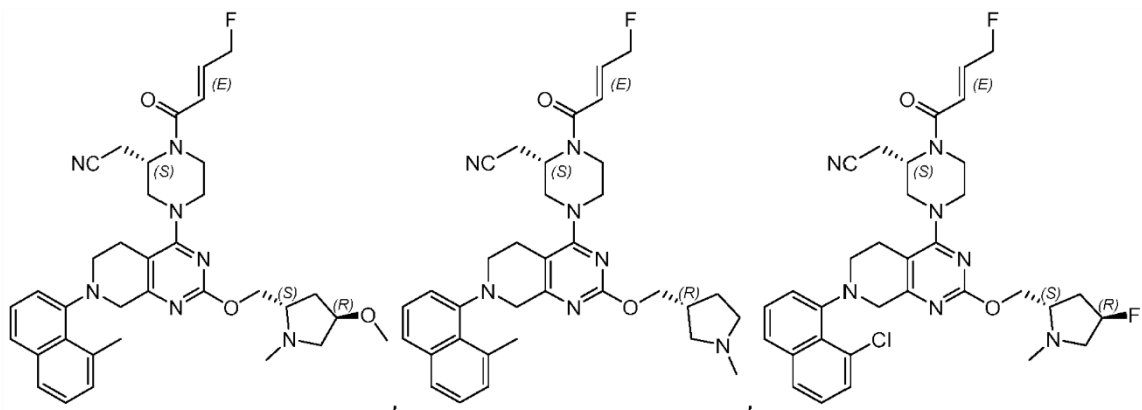
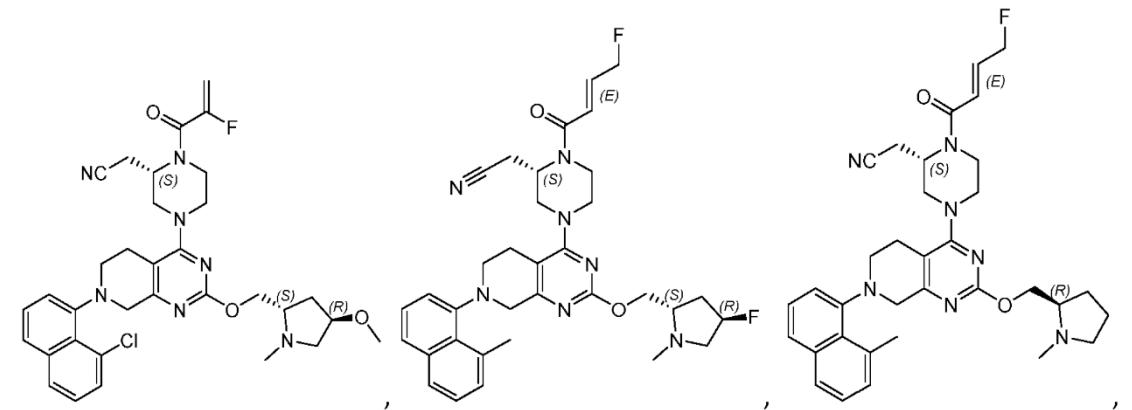
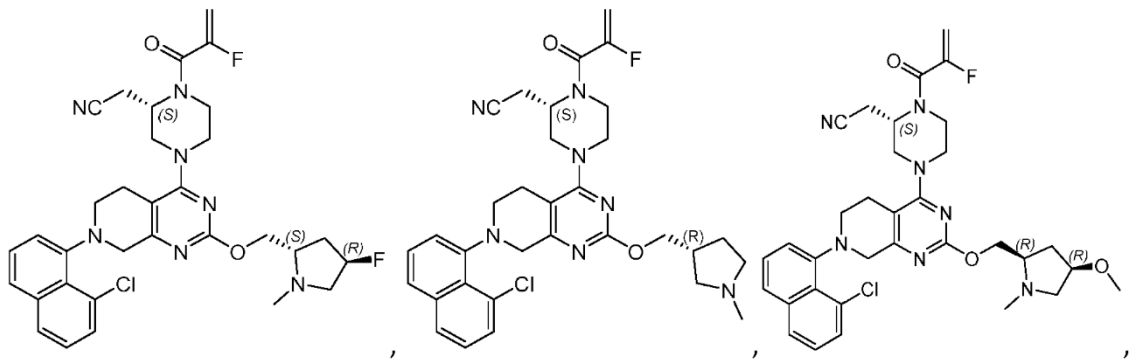
1296

EP3710439 B1



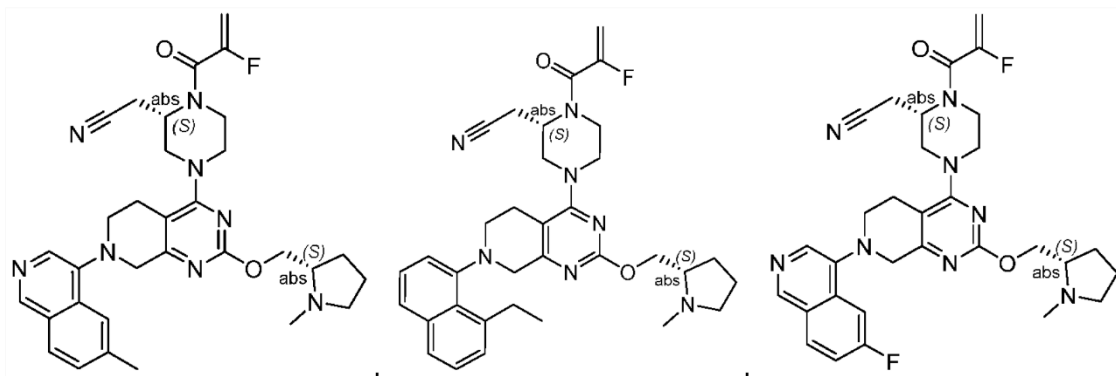
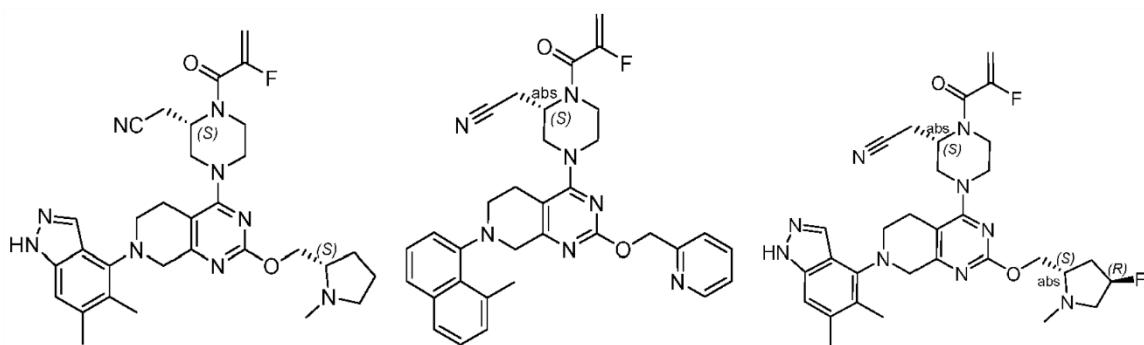
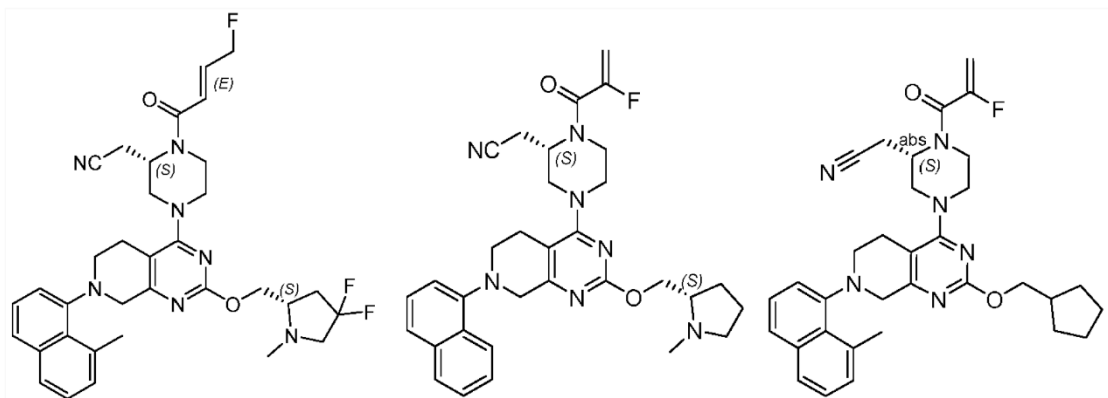
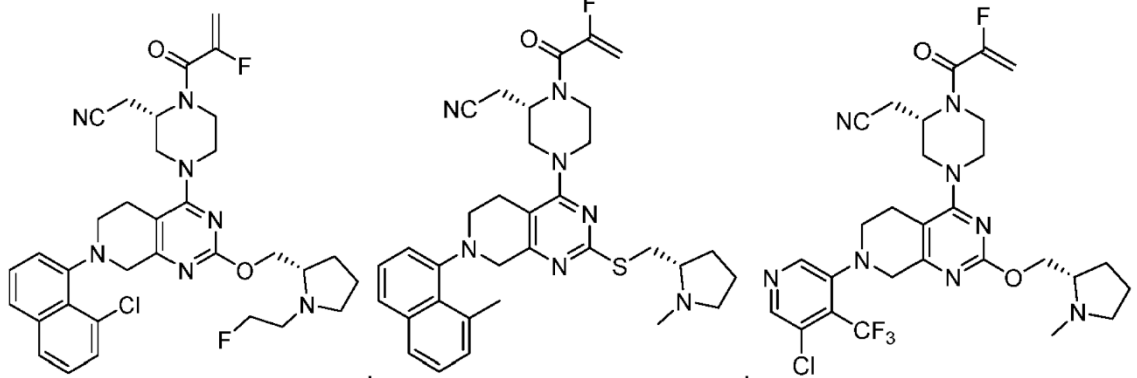
1297

EP3710439 B1



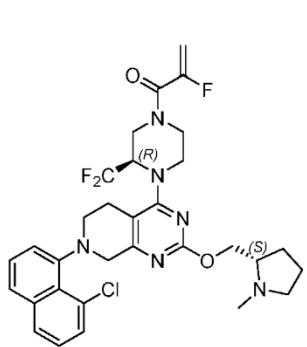
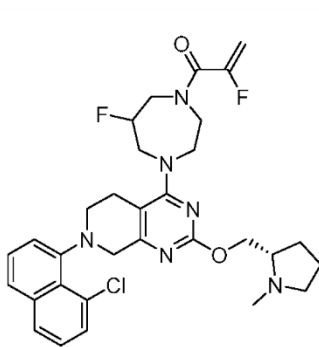
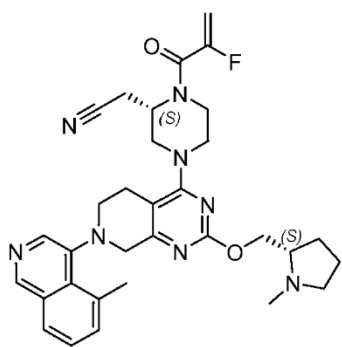
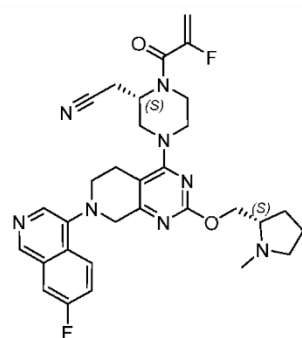
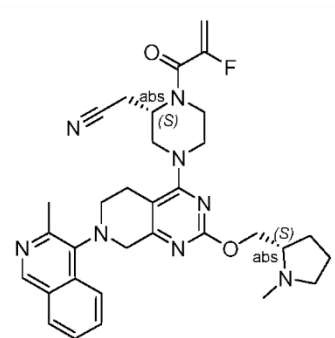
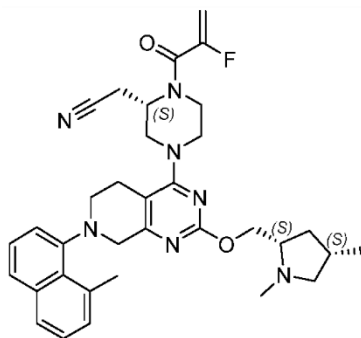
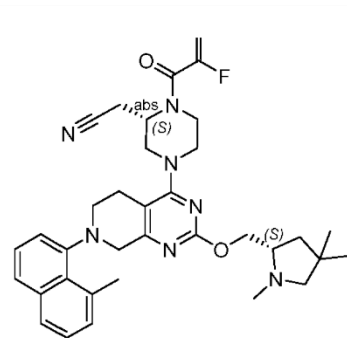
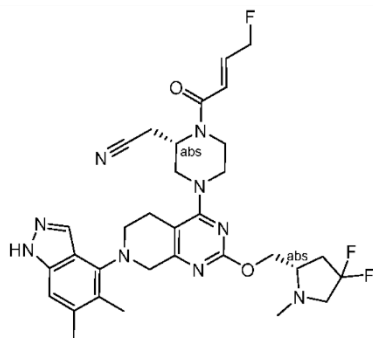
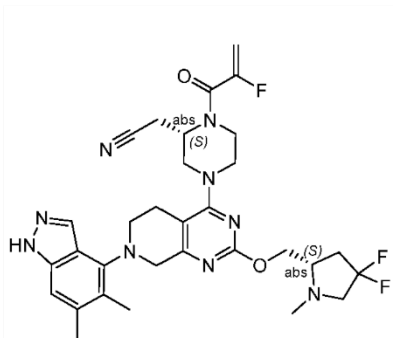
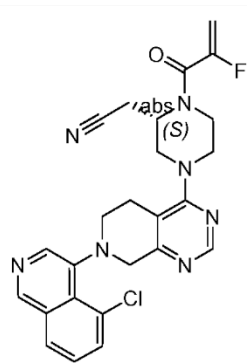
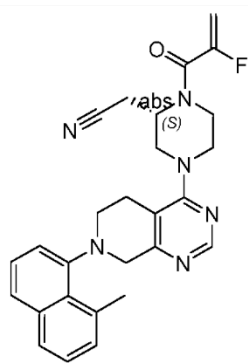
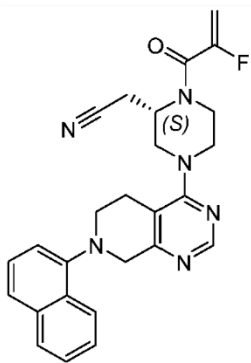
1299

EP3710439 B1



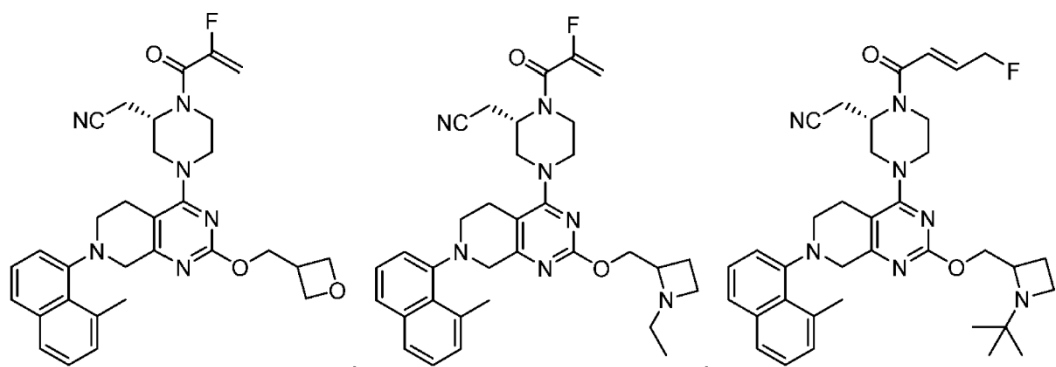
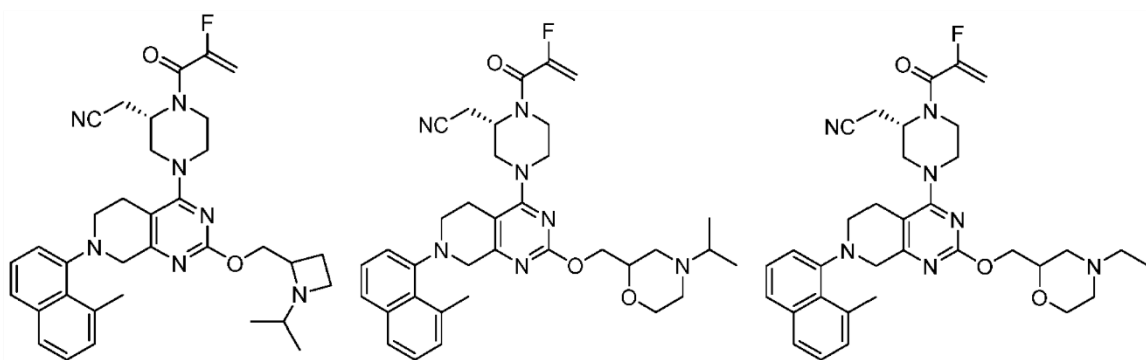
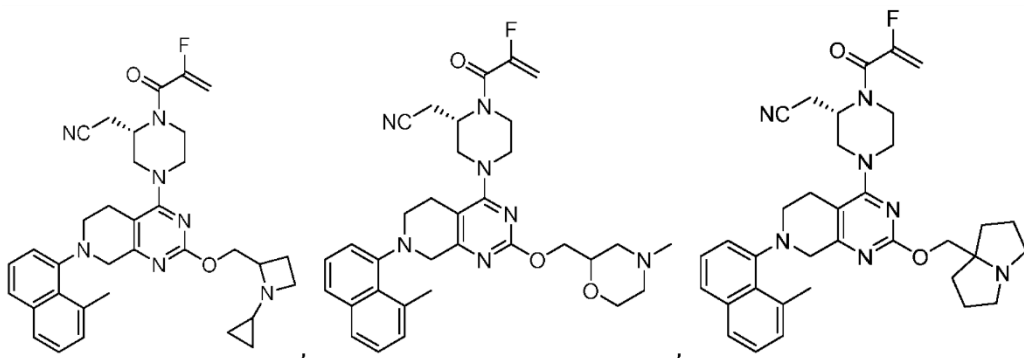
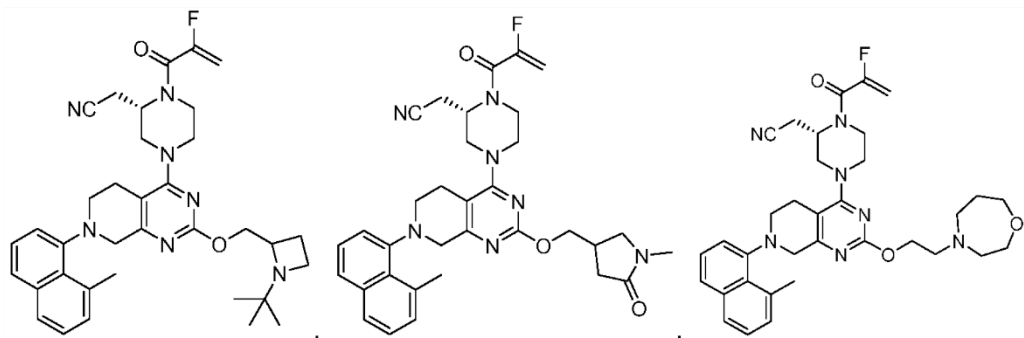
1300

EP3710439 B1



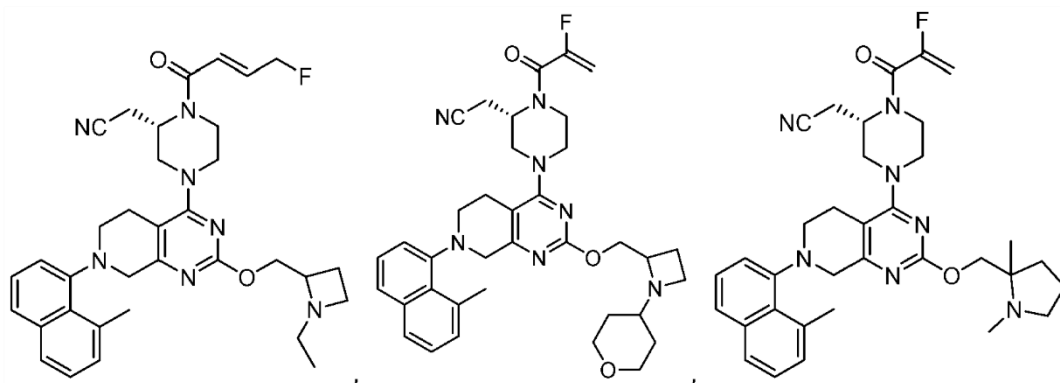
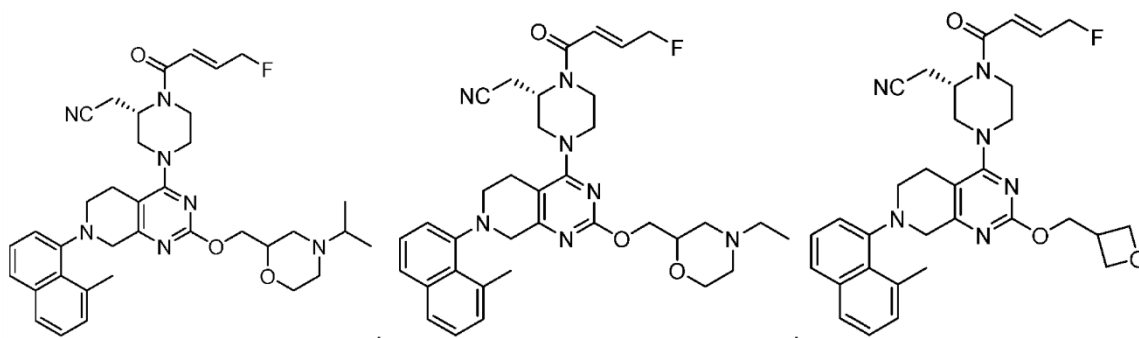
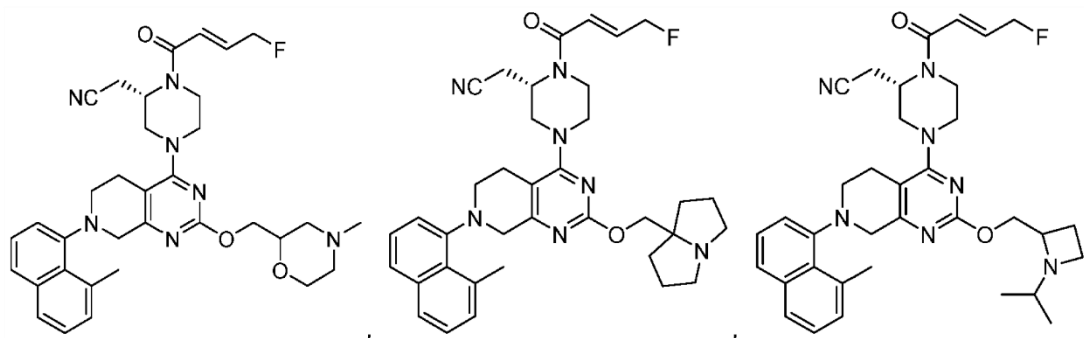
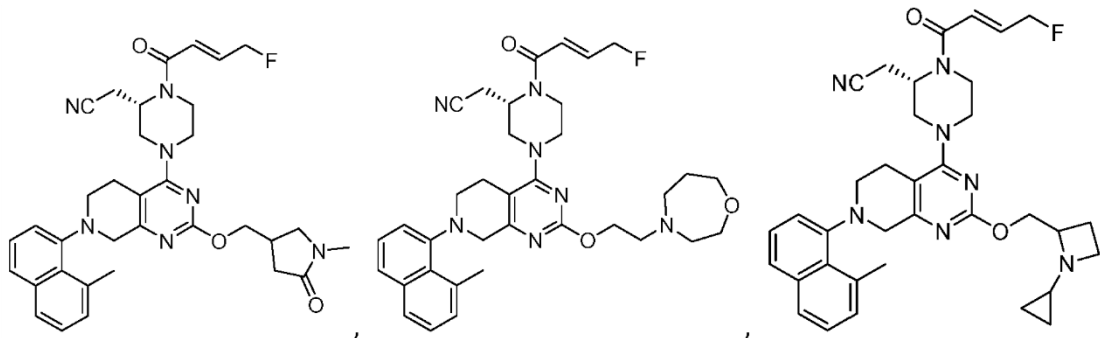
1301

EP3710439 B1



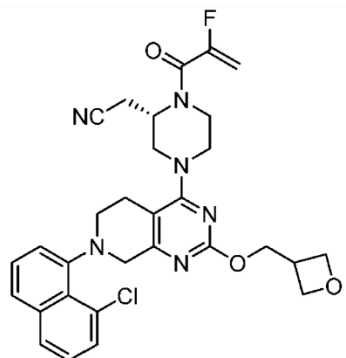
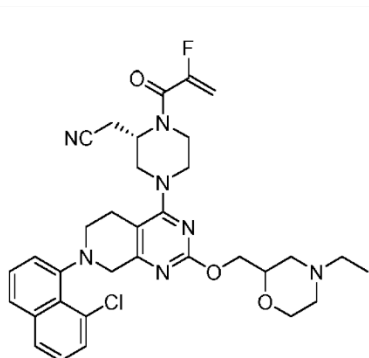
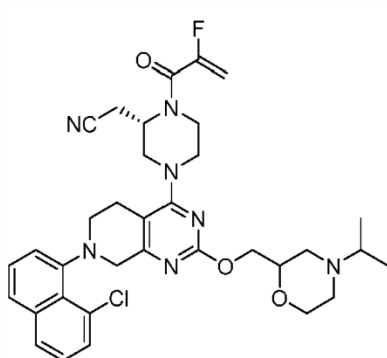
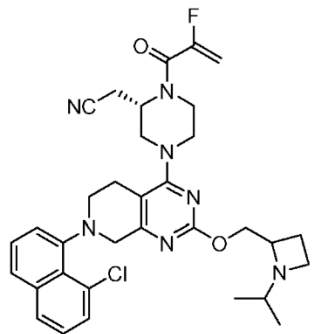
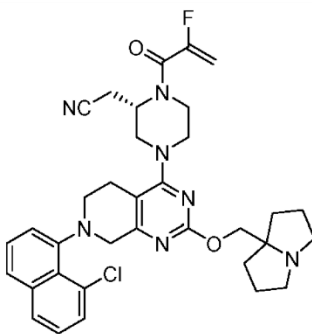
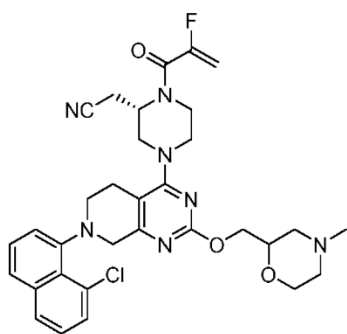
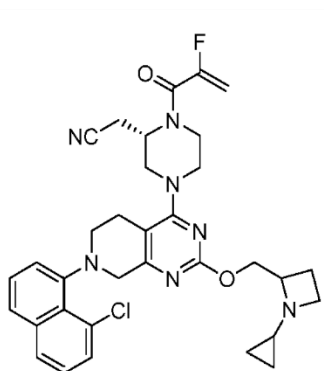
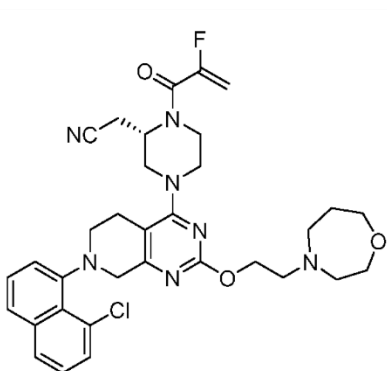
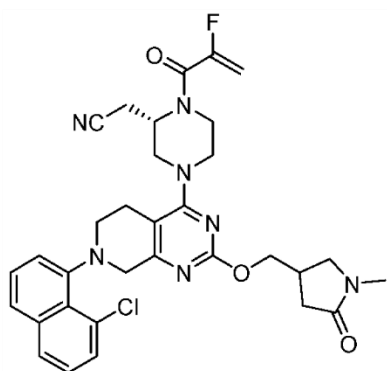
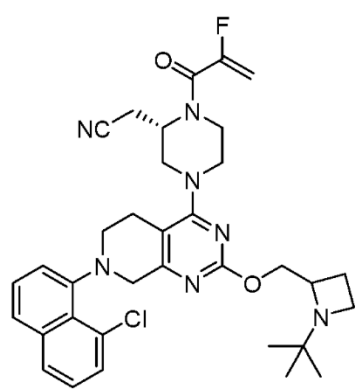
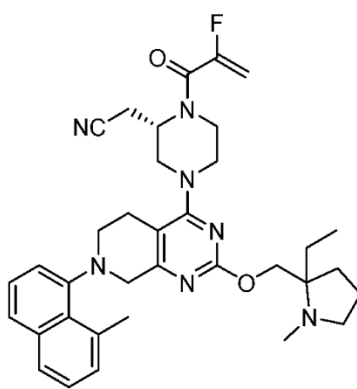
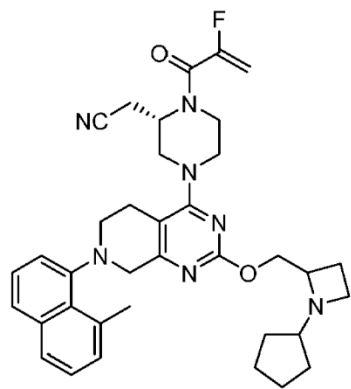
1302

EP3710439 B1



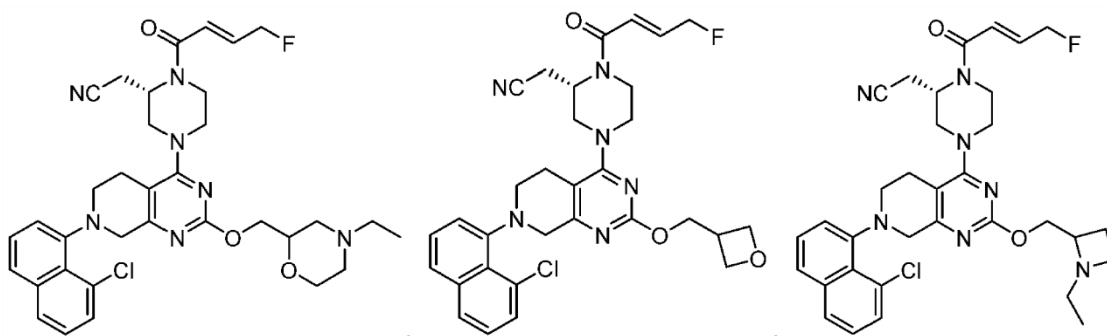
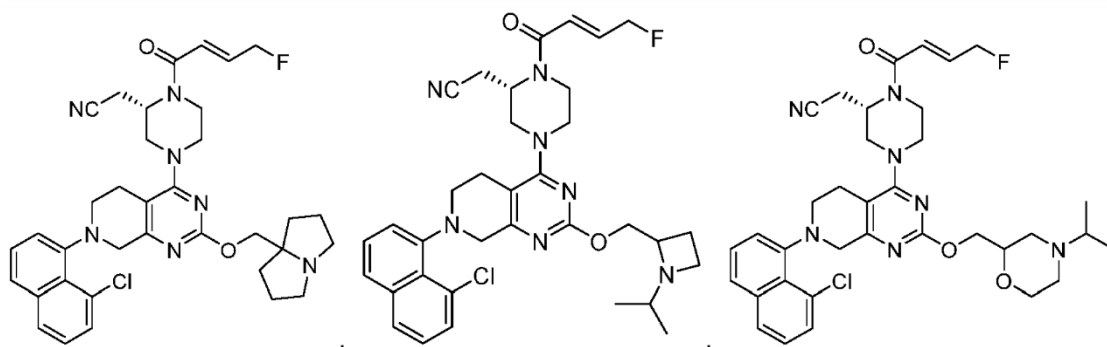
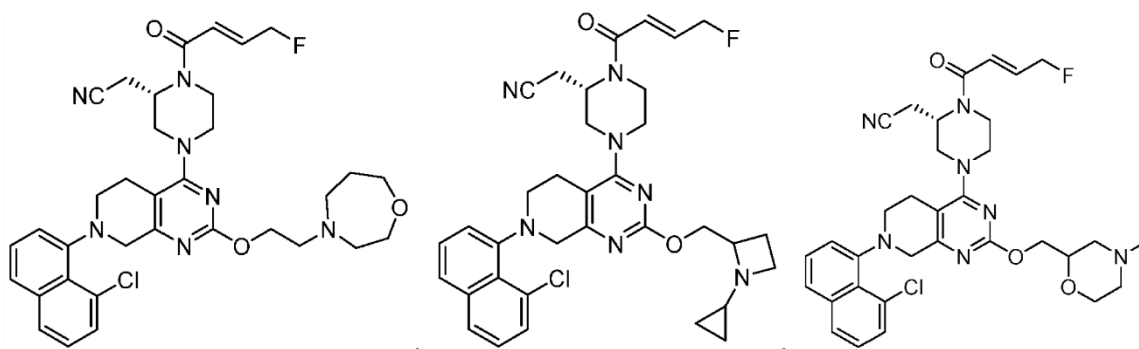
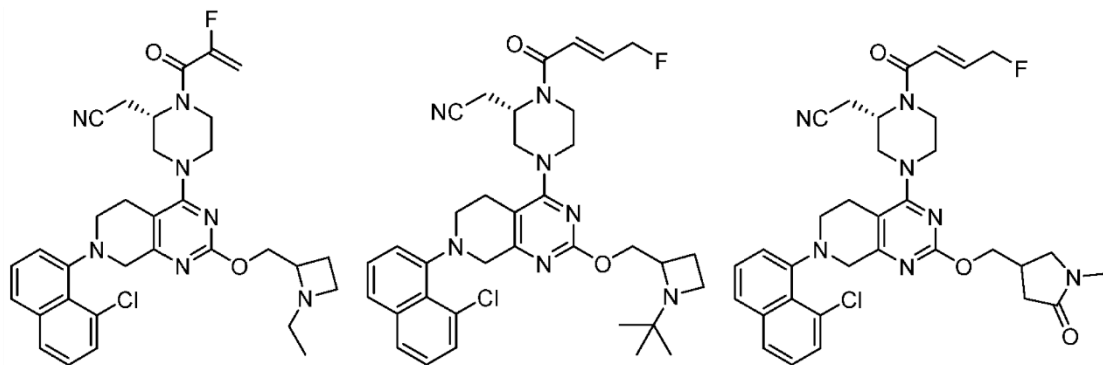
1303

EP3710439 B1



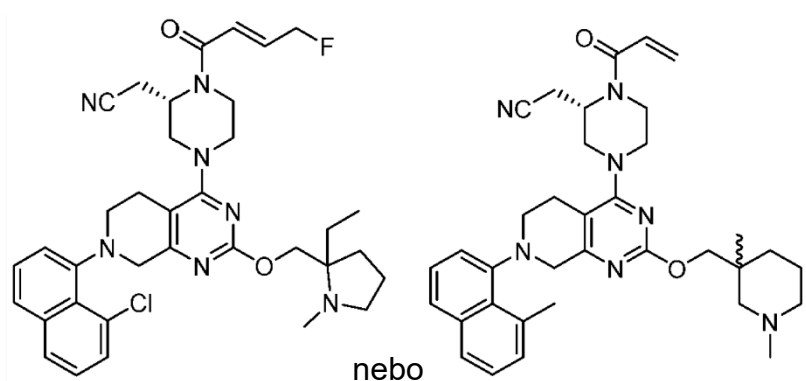
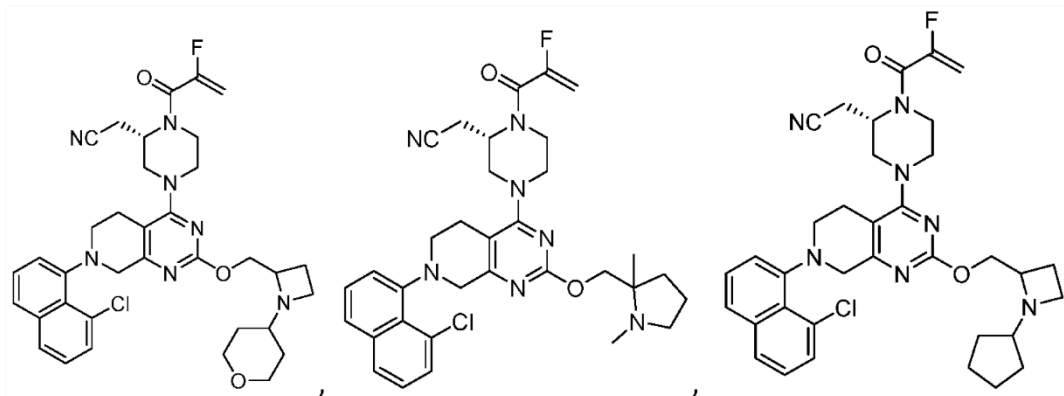
1304

EP3710439 B1

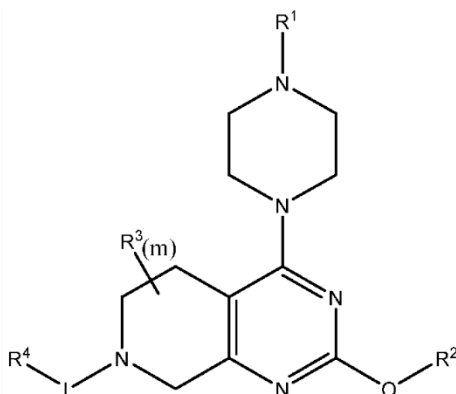


1305

EP3710439 B1



17. Sloučenina podle nároku 1, kde tato sloučenina má vzorec II-B:



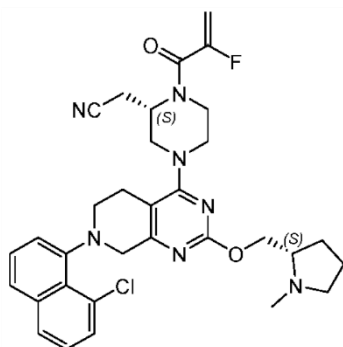
Vzorec II-B

kde piperazinylový kruh je volitelně substituován skupinou R^8 a skupiny R^1 , R^3 , R^4 , R^8 , L a m jsou definovány v nároku 1.

18. Sloučenina podle nároku 1, kde tato sloučenina má následující strukturu:

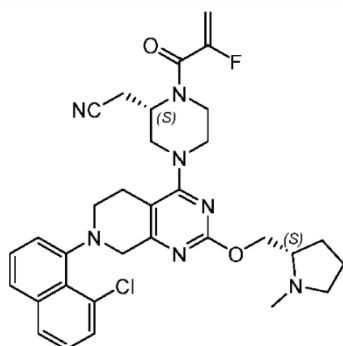
1306

EP3710439 B1

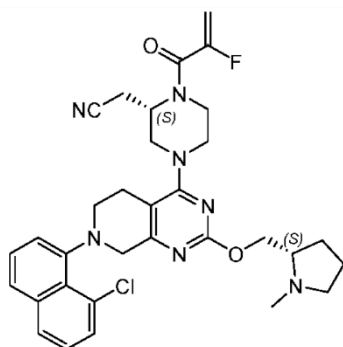


nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

19. Sloučenina podle nároku 18, kde tato sloučenina má následující strukturu:



20. Sloučenina podle nároku 18, kde tato sloučenina je farmaceuticky přijatelnou solí sloučeniny s následující strukturou:



21. Sloučenina podle nároků 18–20 pro použití ve způsobu léčby nemalobuněčného karcinomu plic, přičemž tento způsob zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároků 18–20 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi s nemalobuněčným karcinomem plic, a to samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo rozpouštědlem.

22. Sloučenina podle nároků 18–20 pro použití ve způsobu léčby rakoviny, kde tento způsob zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároků 18–20 nebo její farmaceuticky přijatelné soli pacientovi s rakovinou, a to samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo rozpouštědlem, kde je rakovina typem nádorového onemocnění vybraným z astrocytárních karcinomů, karcinomů prsu, děložního hrdla, kolorekta, endometria, jícnu, žaludku, hlavy a krku, hepatocelulárních karcinomů, karcinomů hrtanu, plic, ústní dutiny, vaječníků, prostaty a štítné žlázy a sarkomů.

23. Farmaceutická kompozice obsahující terapeuticky účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20 a farmaceuticky přijatelnou pomocnou látku.

24. Způsob in vitro pro inhibici aktivity mutace genu KRas G12C v buňce, který zahrnuje kontakt buňky, v níž je požadována inhibice aktivity KRas G12C, s účinným množstvím sloučeniny podle některého z nároků 1 až 20, její farmaceuticky přijatelné soli nebo farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu podle některého z nároků 1 až 20 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

25. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podle kteréhokoliv z nároků 1 až 20 pro použití ve způsobu léčby rakoviny spojené s mutací genu KRas G12C, kde tento způsob zahrnuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné soli podle některého z nároků 1 až 20 pacientovi s rakovinou, a to samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo rozpouštědlem, kde je rakovina vybrána ze skupiny sestávající z nádorového onemocnění postihujícího srdce: sarkomu vybraného z angiosarkomu, fibrosarkomu, rhabdomyosarkomu a liposarkomu, myxomu, rhabdomyomu, fibromu, lipomu a teratomu; plíce: bronchogenní karcinom vybraný z dlaždicobuněčného, nediferencovaného malobuněčného, nediferencovaného velkobuněčného a adenokarcinomu, alveolární bronchiolární karcinom, bronchiální adenom, sarkom, lymfom, chondromatózní hamartom, mezoteliom; zažívací trakt: jícnu vybraného z dlaždicobuněčného karcinomu, adenokarcinomu, leiomyosarkomu a lymfomu, žaludku vybraného z karcinomu, lymfomu a leiomyosarkomu, slinivky břišní vybraného z duktálního adenokarcinomu, inzulinomu, glukagonomu, gastrinomu, karcinoidních nádorů a vipomu, tenké střevo vybraného z adenokarcinomu, lymfomu, karcinoidních nádorů, Kaposiho sarkomu, leiomyomu, hemangiomu, lipomu, neurofibromu

a fibromu, tlusté střevo vybraného z adenokarcinomu, tubulárního adenomu, vilózního adenomu, hamartomu a leiomyomu; urogenitální trakt: ledviny vybraného z adenokarcinomu, Wilmova nádoru / nefroblastomu, lymfomu a leukémie, močového měchýře a močové trubice vybraného z dlaždicobuněčného karcinomu, karcinomu z přechodných buněk a adenokarcinomu, prostaty vybraného z adenokarcinomu a sarkomu, varlat vybraného ze seminomu, teratomu, embryonálního karcinomu, teratokarcinomu, choriokarcinomu, sarkomu, karcinomu z intersticiálních buněk, fibromu, fibroadenomu, adenomatoidních nádorů a lipomu; játra: hepatom/hepatocelulární karcinom, cholangiokarcinom, hepatoblastom, angiosarkom, hepatocelulární adenom, hemangiom; žlučové cesty: karcinom žlučníku, ampulární karcinom, cholangiokarcinom; kosti: osteogenní sarkom/osteosarkom, fibrosarkom, maligní fibrózní histiocyty, chondrosarkom, Ewingův sarkom, maligní lymfom, sarkom retikulárních buněk, mnohočetný myelom, maligní obrovskobuněčný tumor, chordom, osteochondrom / osteokartilaginózní exostóza, benigní chondrom, chondroblastom, chondromyxofibrom, osteoidní osteom a obrovskobuněčné tumory; nervový systém: mozku vybrané z osteomu, hemangiomu, granulomu, xantomu a osteitis deformans, meningy vybrané z meningeomu, meningiosarkomu a gliomatózy, mozek vybrané z astrocytomu, meduloblastomu, gliomu, ependymomu, germinomu, pinealomu, multifornního glioblastomu, oligodendrogliomu, schwannomu, retinoblastomu a kongenitální nádory, mícha vybrané z neurofibromu, meningeomu, gliomu a sarkomu); gynekologické: dělohy vybrané z karcinomu endometria vybraného ze serózního cystadenokarcinomu, mucinózního cystadenokarcinomu a neklasifikovaného karcinomu, nádorů z buněk granulózy, Sertoliho a Leydigových buněk, dysgerminomu a maligního teratomu, vulva vybrané z dlaždicobuněčného karcinomu, intraepiteliálního karcinomu, adenokarcinomu, fibrosarkomu a melanomu), vagina vybrané ze světlobuněčného karcinomu, dlaždicobuněčného karcinomu, botryoidního sarkomu / embryonálního rhabdomyosarkomu, karcinomu vejcovodů; hematologické: krev vybrané z akutní myeloidní leukémie, chronické myeloidní leukémie, akutní lymfoblastické leukémie, chronické lymfocytární leukémie, myeloproliferativních onemocnění, mnohočetného myelomu a myelodysplastického syndromu, Hodgkinovy choroby, maligního lymfomu nehodgkinského lymfomu; kůže: maligní melanom, bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom, Kaposiho sarkom, mateřská znaménka, dysplastické névy, lipom, angiom, dermatofibrom, keloidy, psoriáza; a nadledvin: neuroblastom.

26. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití podle nároku 25, kde terapeuticky účinné množství sloučeniny je přibližně 0,01 až 100 mg/kg denně.

27. Sloučenina nebo její farmaceuticky přijatelná sůl pro použití podle nároku 25 nebo 26, kde nádorovým onemocněním je nemalobuněčný karcinom plic.