

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **044615**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.09.15**

(21) Номер заявки  
**202190339**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.07.24**

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)

---

(54) **ПИРИДОПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ H4-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ**

---

(31) **18382559.5**

(32) **2018.07.25**

(33) **EP**

(43) **2021.05.20**

(86) **PCT/EP2019/069905**

(87) **WO 2020/020939 2020.01.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)**

(72) Изобретатель:  
**Эрнандес Эрреро Гонсало, Гарсия Домингес Нефтали, Саспе Арсе Артуро, Оливера Тисне Роберто, Новерхес Педро Барбара, Коркостеги Вивар Рейес, Тато Сердейрас Палома (ES)**

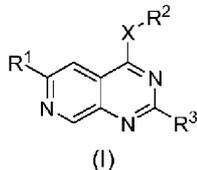
(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

(56) ODINGO JOSHUA ET AL.: "Synthesis and evaluation of the 2,4-diaminoquinazoline series as anti-tubercular agents", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 22, no. 24, 22 October 2014 (2014-10-22), pages 6965-6979, XP029102526, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2014.10.007 compound 68 in p. 6967 US-A1-20111319409 WO-A1-2014052699

SMITS R A ET AL.: "Synthesis an QSAR of quinazoline sulfonamides as highly potent human Histamine H4 receptor inverse agonists", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 53, no. 6, 25 March 2010 (2010-03-25), pages 2390-2400, XP002692273, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/JM901379S [retrieved on 2010-03-01] the whole document WO-A1-2009083608

GONZALEZ CAMPOS R M ET AL.: "Estudio Oscilopolarografico de dos Derivados 5, 4d Pirimidinicos", ARS PHARMACEUT, GRANADA, ES, vol. 27, no. 3, 1 January 1986 (1986-01-01), pages 255-261, XP009174013, ISSN: 0004-2927 substancia I in p. 255

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I):



где заместители R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и X определены в формуле изобретения и описании и к их применению для лечения и/или профилактики заболеваний или расстройств, опосредованных H4-гистаминовым рецептором.

**B1****044615****044615 B1**

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным пиридо[3,4-d]пиримидина, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению для профилактики и/или лечения заболеваний или расстройств, опосредованных гистаминовым H4-рецептором.

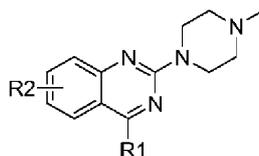
### Существующий уровень техники

H4-гистаминовый рецептор был идентифицирован в 2000 году как рецептор гистамина. После своего открытия H4-гистаминовый рецептор привлек большое внимание из-за его роли в качестве медиатора аллергических и воспалительных процессов, среди прочего.

Попытки получить эффективные ингибиторы H4-гистаминового рецептора в последние годы увеличились, и это исследование привело к нескольким недавним заявкам на патент, в которых заявляются фармацевтические композиции для лечения расстройств и заболеваний, опосредованных этим рецептором.

Документы WO 2009/083608, WO 2010/146173 A и Smits et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 7855-7865 раскрывают соединения хиназолина, обладающие активностью в качестве ингибиторов H4-гистаминового рецептора.

В частности, WO 2009/083608 описывает синтез и аффинность связывания H4 соединений хиназолина следующей формулы



где R1 представляет собой сульфонамид-замещенный алкиламин.

Аналогичным образом Smits et al. (J. Med. Chem. 2008, 51, 7855-7865) раскрывают обратный агонист H4-гистаминового рецептора с тем же самым хиназолиновым каркасом, и где R1 может представлять собой по-разному замещенные аминокгруппы.

Наконец, WO 2010/146173 относится к H4-рецепторсвязывающей активности некоторых соединений с первичной аминной группой в положении 1 и пиперазиновым кольцом в положении 4 хиназолинового скелета.

Однако все еще остается потребность в поиске новых и эффективных соединений для лечения заболеваний или расстройств, опосредованных H4-гистаминовым рецептором.

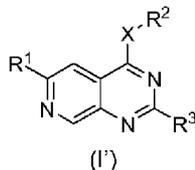
### Сущность изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения формулы (I) проявляют активность в качестве антагонистов гистаминовых H4-рецепторов и, следовательно, полезны при лечении расстройств и заболеваний, опосредованных этим рецептором.

Эти соединения представляют собой новый пиридо[3,4-d]пиримидиновый каркас, антигистаминная активность которого никогда не была раскрыта. Кроме того, как описано в экспериментальном разделе, авторы настоящего изобретения обнаружили, что эти соединения являются не только эффективными антагонистами H4-рецепторов, но также обладают улучшенным сродством к указанному рецептору по сравнению с соответствующими хиназолинами и изомерными пиридо[4,3-d]пиримидиновыми соединениями.

Более того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения формулы (I) могут быть также активными как антагонисты гистаминовых H1-рецепторов и, следовательно, могут ингибировать оба гистаминовых рецептора. Это двойное ингибирование обеспечивает улучшенный эффект при заболеваниях и расстройствах, в которые вовлечены оба рецептора, таких как аллергические заболевания I типа.

Следовательно, согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I):



где:

R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H и необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила;

X выбран из -O- и -NR<sup>6</sup>-, где R<sup>6</sup> выбран из H;

R<sup>2</sup> выбран из:

C<sub>1-6</sub>алкила необязательно замещенного:

необязательно замещенным C<sub>3-7</sub>циклоалкилом,

необязательно замещенным C<sub>6-10</sub>арилом,

необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом,

необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом и

$SOR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

$SO_2R^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-

10-членного гетероарила;

$SO_2NR^{15}R^{16}$ , где  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из H, обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

$SO(=NH)NHR^{17}$ , где  $R^{17}$  выбран из H, обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

необязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила;

необязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила; и

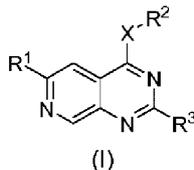
необязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила;  $R^3$  выбран из:

необязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и

$NR^{18}R^{19}$ , где  $R^{18}$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^{19}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила обязательно замещенного обязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом или обязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом;

при условии, что соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; и [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином.

Еще один аспект изобретения относится к соединению формулы (I)



где:

$R^1$  выбран из водорода, галогена, обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила,  $OR^4$ ,  $SR^4$ ,  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из H и обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила;

X выбран из -O- и -NR<sup>6</sup>-, где  $R^6$  выбран из H;

$R^2$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила обязательно замещенного:

$C_{1-6}$ алкилом,

необязательно замещенным  $C_{3-7}$ циклоалкилом,

необязательно замещенным  $C_{6-10}$ арилом,

необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом,

необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом,

$SOR^{13}$ , где  $R^{13}$  выбран из обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-

10-членного гетероарила;

$SO_2R^{14}$ , где  $R^{14}$  выбран из обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

$SO_2NR^{15}R^{16}$ , где  $R^{15}$  и  $R^{16}$  независимо выбраны из H, обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и

$SO(=NH)NHR^{17}$ , где  $R^{17}$  выбран из H, обязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкила, обязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила, обязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила, обязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и обязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

необязательно замещенного  $C_{3-7}$ циклоалкила;

необязательно замещенного  $C_{6-10}$ арила; и

необязательно замещенного  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила;  $R^3$  выбран из:

необязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла и  $NR^{18}R^{19}$ , где  $R^{18}$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^{19}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом;

при условии, что соединение формулы (I) не является [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином;

для применения при лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, опосредованного H4-гистаминовым рецептором.

Другим аспектом изобретения являются соединения формулы (I), как определено выше, для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, чувствительного к улучшению путем антагонизма H4-гистаминового рецептора.

#### Подробное описание изобретения

В контексте настоящего изобретения следующие термины имеют значение, подробно описанное ниже.

Термин " $C_{1-6}$ алкил" относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 3 (" $C_{1-3}$ алкил"), более предпочтительно 1 или 2 (" $C_{1-2}$ алкил"), атомов углерода и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, включая, например, и в неограничивающем смысле, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил и т.п. Предпочтительно "алкил" относится к метилу или этилу.

Термин " $C_{3-7}$ циклоалкил" относится к насыщенной или частично насыщенной моно- или бициклической алифатической группе, имеющей от 3 до 7, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, которая связана с остальной частью молекулы посредством одинарной связи, включая, например, и в неограничивающем смысле, циклопропил, циклогексил, циклопентил и т.п.

Термин " $C_{6-10}$ арил" относится к ароматической группе, имеющей от 6 до 10, предпочтительно 6 или 10 атомов углерода, включающей 1 или 2 ароматических ядра, включая, например, и в неограничивающем смысле, фенил, нафтил и т.п. Предпочтительно "арил" относится к фенилу.

"5-10-членный гетероциклический радикал" относится к стабильному 5-10-членному кольцевому радикалу, предпочтительно 5- или 6-членному кольцу, которое состоит из атомов углерода и от 1 до 4, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и которое может быть частично или полностью насыщенным. Для целей настоящего изобретения гетероцикл может быть моноциклической или бициклической кольцевой системой. Примеры таких гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, пирролидин, пиперидин, тетрагидропиридин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин, диазепан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, октагидропирролопиразин.

"5-10-членный гетероарил" относится к стабильному 5-10-членному ароматическому кольцевому радикалу, предпочтительно 5- или 6-членному ароматическому кольцу, которое состоит из атомов углерода и от 1 до 4, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения гетероарил может быть моноциклической или бициклической кольцевой системой. Примеры такого гетероарила включают, но не ограничиваются ими, тиофен, фуран, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изооксазол, имидазол, пиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, тетразолоксид, оксадиазолон, пиридин, пиримидин, дигидроиндолон, бензимидазол, бензотиазол, бензофуран, индол, пурин, хинолин.

Термин " $(C_6-C_{10})$ арил( $C_1-C_6$ )алкил" относится к арильной группе, как определено выше, которая присоединена к остальной части молекулы через алкильную группу, как определено выше. Предпочтительно  $(C_6-C_{10})$ арил( $C_1-C_6$ )алкил представляет собой  $(C_6)$ арил( $C_1-C_3$ )алкил, такой как бензил.

Термин " $C_1-C_6$  галогеналкил" относится к алкильной группе, как определено выше, в которой, по меньшей мере, один из атомов водорода заменен атомом галогена, таким как, например,  $CF_3$ ,  $CCl_3$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$ ,  $CF_2CF_3$ .

Термин "галоген" относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Как понятно в этой технической области, может быть определенная степень замещения на ранее определенных радикалах. Таким образом, в любой из групп настоящего изобретения может быть замещение. Ссылки в настоящем документе на замещенные группы в группах по настоящему изобретению указывают, что указанный радикал может быть замещен в одном или нескольких доступных положениях одним или несколькими заместителями. Указанные заместители включают, например, и, в неограничивающем смысле, галоген, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$ ,  $-SR_d$ ; где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила,  $(C_{6-10})$ арила( $C_{1-6}$ )алкила.

Соединения формулы (I).

В первом аспекте изобретения относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; и [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином. Такое соединение обозначено здесь как соединение формулы (I').

Конкретные и предпочтительные варианты соединений формулы (I) и (I') описаны ниже.

В конкретном варианте осуществления, X выбран из -O- и -NR<sup>6</sup>-, где R<sup>6</sup> выбран из H.

В другом варианте осуществления, X представляет собой -NR<sup>6</sup>-, где R<sup>6</sup> выбран из H.

В другом варианте осуществления, X выбран из -O- и -NH-.

Предпочтительно, X представляет собой -NH-.

В одном из вариантов осуществления изобретения, R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила, OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H и необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкила.

В одном из вариантов осуществления изобретения, R<sup>1</sup> выбран из:

водорода, галогена,

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила,

- OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила.

В другом варианте осуществления, R<sup>1</sup> выбран из:

водорода, галогена,

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, -OR<sup>4</sup>, SR<sup>4</sup>, где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила.

В другом варианте осуществления, R<sup>1</sup> выбран из:

водорода, галогена,

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, -NH<sub>2</sub>, -OH, и

S-C<sub>1-6</sub>алкила, NHR<sup>5</sup>, где R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный OH.

Предпочтительно, R<sup>1</sup> выбран из галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. Более предпочтительно, R<sup>1</sup> представляет собой галоген, еще более предпочтительно Cl.

В конкретном варианте осуществления изобретения, когда R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-7</sub>циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>6-10</sub>арил или необязательно замещенный (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкил, указанный C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкил необязательно замещены галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом.

В конкретном варианте осуществления изобретения, R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, предпочтительно необязательно замещенный C<sub>1-3</sub>алкил, еще более предпочтительно это необязательно замещенный C<sub>1-2</sub>алкил.

В одном варианте осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, предпочтительно C<sub>1-3</sub>алкил, необязательно замещенный:

C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

C<sub>6-10</sub>арилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

5-10-членным гетероциклом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила;

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероцикла и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероцикла и 5-10-членного гетероарила;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероцикла и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила;

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероцикла и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила; и

SO(=NH)NHR<sup>17</sup>, где R<sup>17</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гете-

роциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>,

R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В другом варианте осуществления, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, необязательно замещенный:

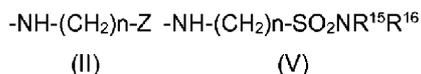
5- или 6-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила;

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В конкретном варианте осуществления изобретения, X-R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы (II) или (V):



где:

n выбран из 1, 2 и 3;

Z выбран из 5- или 6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом;

R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила;

R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила; и

R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила.

В предпочтительном варианте осуществления, n имеет значение 1 или 2.

В другом варианте осуществления, Z представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно 5-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.

В предпочтительном варианте осуществления, Z выбран из тиофена, фурана, оксазола и триазола, предпочтительно тиофена, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.

В другом варианте осуществления, R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), или -OR<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила. Предпочтительно он выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, фенила и фенил(C<sub>1-3</sub>)алкила, необязательно замещенного C<sub>1-3</sub>алкилом, фенилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), или -OR<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-3</sub>алкила.

В другом варианте осуществления, R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), или -OR<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила. Предпочтительно он выбран из C<sub>1-3</sub>алкила, фенила и фенил(C<sub>1-3</sub>)алкила, необязательно замещенного C<sub>1-3</sub>алкилом, фенилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), или -OR<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub>

независимо выбраны из водорода и  $C_{1-3}$ алкила.

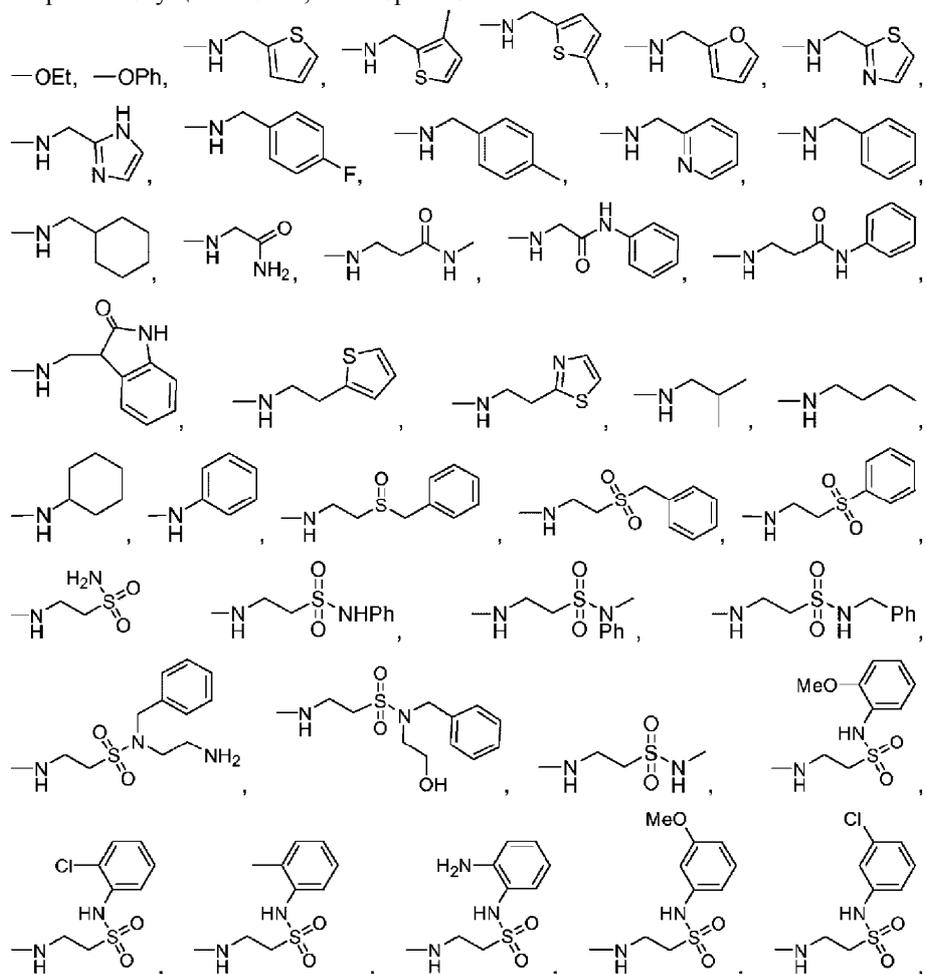
В предпочтительном варианте осуществления,  $R^{15}$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного галогеном,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$ ,  $-SR_d$ , где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила и  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила.

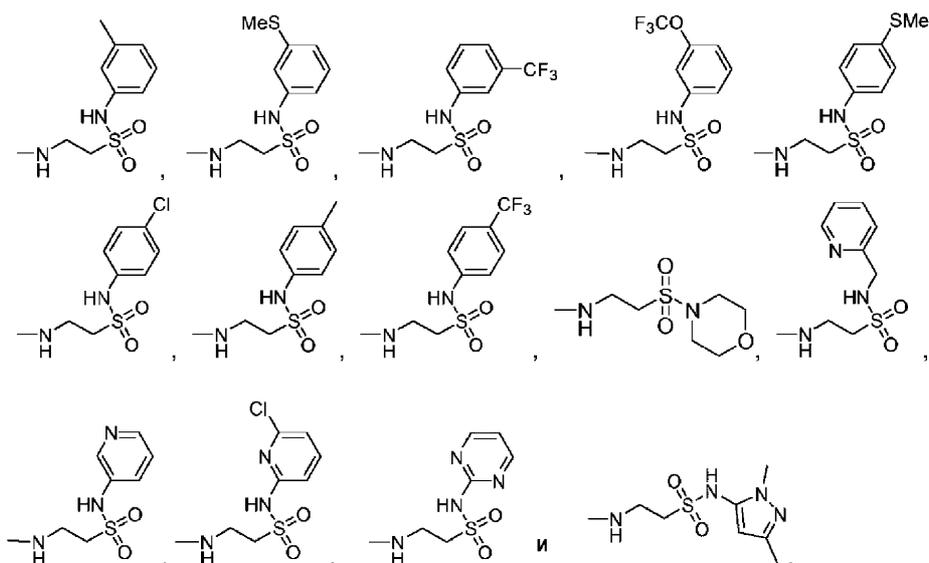
Более предпочтительно,  $R^{15}$  выбран из H и  $C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного  $-N(R_a)(R_b)$  или  $-OR_c$ , где  $R_a$ ,  $R_b$  и  $R_c$  независимо выбраны из водорода и  $C_{1-6}$ алкила.

В другом предпочтительном варианте осуществления,  $R^{16}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{6-10}$ арила,  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $C_{6-10}$ арилком,  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкилом, 5-10-членным гетероарилком, галогеном,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$  или  $-SR_d$ , где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила.

В другом варианте осуществления,  $R^{16}$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, фенила, фенил( $C_{1-3}$ )алкила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ галогеналкилом, фенилом, фенил( $C_{1-3}$ )алкилом, 5- или 6-членным гетероарилком, галогеном,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$  или  $-SR_d$ , где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-3}$ алкила и  $C_{1-3}$ галогеналкила.

В одном варианте осуществления,  $R^2$  выбран из:





В одном из вариантов осуществления изобретения,  $R^3$  выбран из:

необязательно замещенного 5-10-членного гетероцикла, где 5-10-членный гетероцикл не является морфолином или тетрагидроизохинолином; и

$NR^7R^8$ , где  $R^7$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^8$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероариллом.

В конкретном варианте осуществления,  $R^3$  выбран из:

5-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$ ,  $-SR_d$ ,  $-C(O)R_e$ ,  $-C(O)OR_f$ ,  $-C(O)N(R_g)(R_h)$  и  $-OC(O)R_i$ ; где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ ,  $R_g$ ,  $R_h$  и  $R_i$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила и  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила. Предпочтительно, 5-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкилом или  $-N(R_a)(R_b)$ ; где  $R_a$  и  $R_b$  независимо выбраны из водорода и  $C_{1-6}$ алкила; и

$NR^7R^8$ , где  $R^7$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^8$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероциклом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$ алкилом. Предпочтительно,  $R^8$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероциклом или 5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$ алкилом.

В одном из вариантов осуществления изобретения,  $R^3$  выбран из:

необязательно замещенного N-содержащего 5-10-членного гетероцикла, и

$NR^7R^8$ , где  $R^7$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^8$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклом или необязательно замещенным 5-10-членным гетероариллом.

В другом варианте осуществления изобретения,  $R^3$  выбран из:

необязательно замещенного N-содержащего 5-10-членного гетероцикла, и

$NR^7R^8$ , где  $R^7$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^8$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного необязательно замещенным 5-10-членным гетероариллом.

В конкретном варианте осуществления,  $R^3$  выбран из:

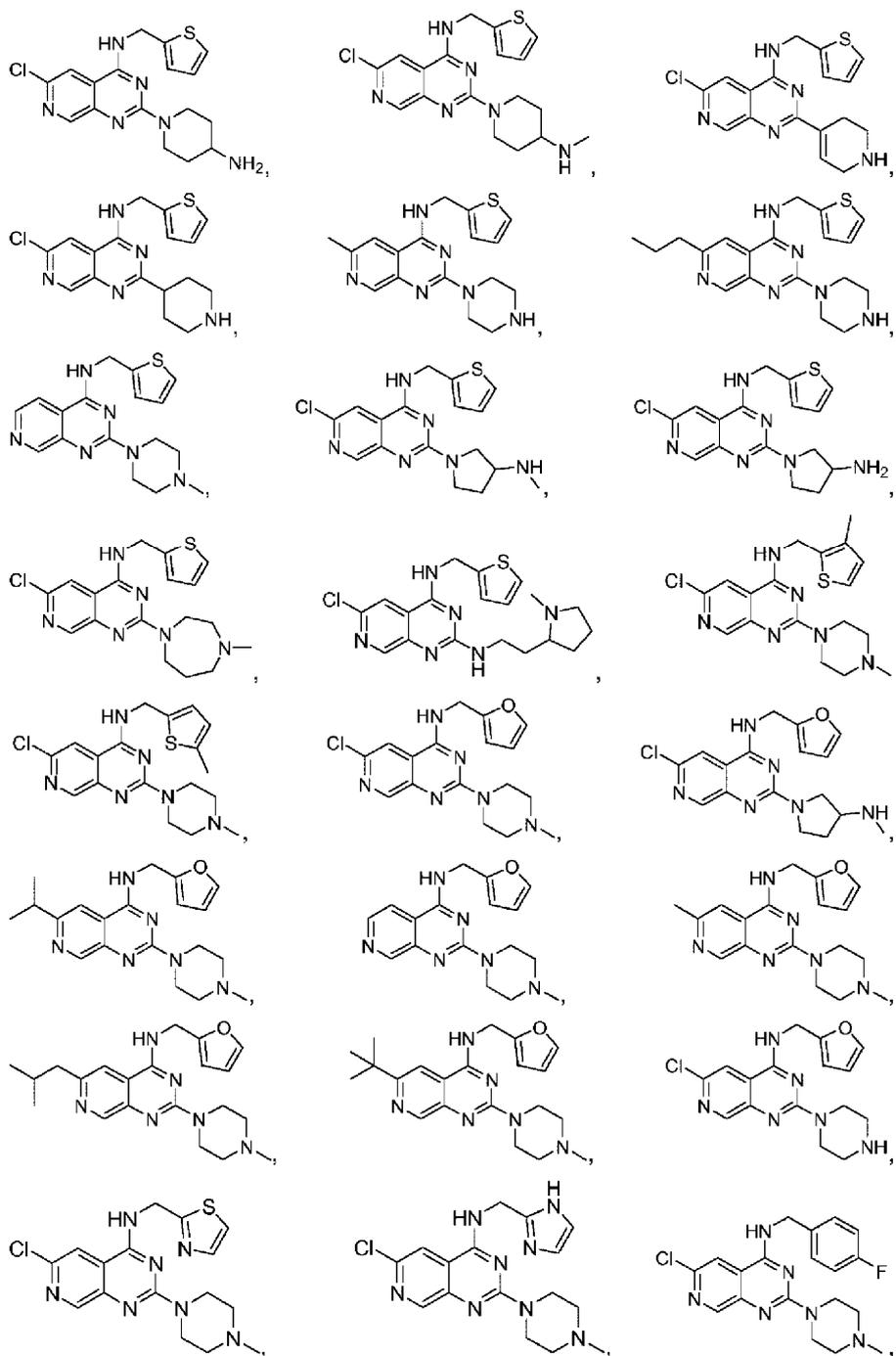
N-содержащего 5-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$ ,  $-SR_d$ ,  $-C(O)R_e$ ,  $-C(O)OR_f$ ,  $-C(O)N(R_g)(R_h)$  и  $-OC(O)R_i$ ; где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ ,  $R_g$ ,  $R_h$  и  $R_i$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила и  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила. Предпочтительно, N-содержащего 5-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкилом или  $-N(R_a)(R_b)$ ; где  $R_a$  и  $R_b$  независимо выбраны из водорода и  $C_{1-6}$ алкила; и

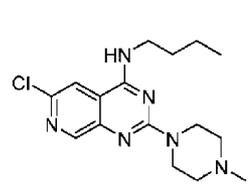
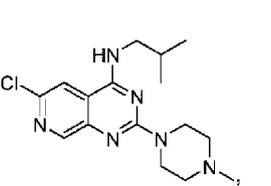
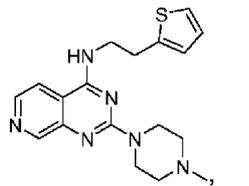
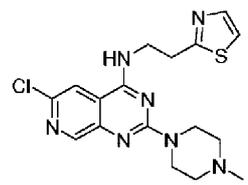
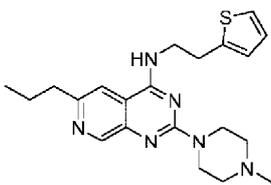
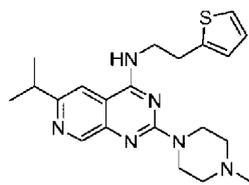
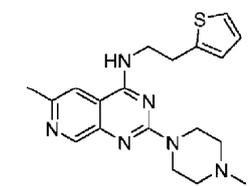
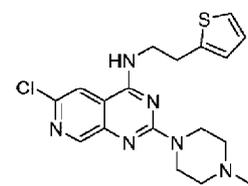
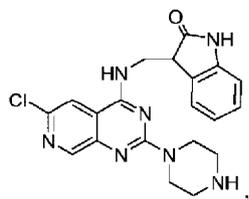
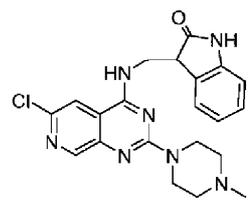
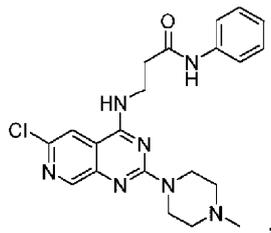
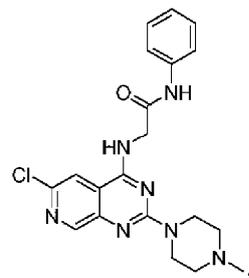
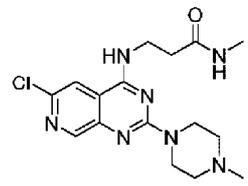
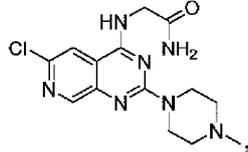
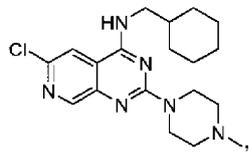
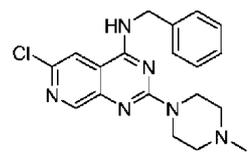
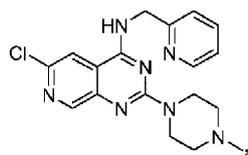
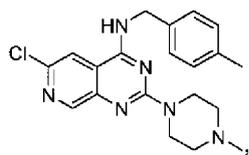
$NR^7R^8$ , где  $R^7$  выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила, и  $R^8$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$ ,  $-SR_d$ ,  $-C(O)R_e$ ,  $-C(O)OR_f$ ,  $-C(O)N(R_g)(R_h)$  и  $-OC(O)R_i$ ; где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$ ,  $R_g$ ,  $R_h$  и  $R_i$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила и  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила. Предпочтительно,  $R^8$  выбран из  $C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$ алкилом.

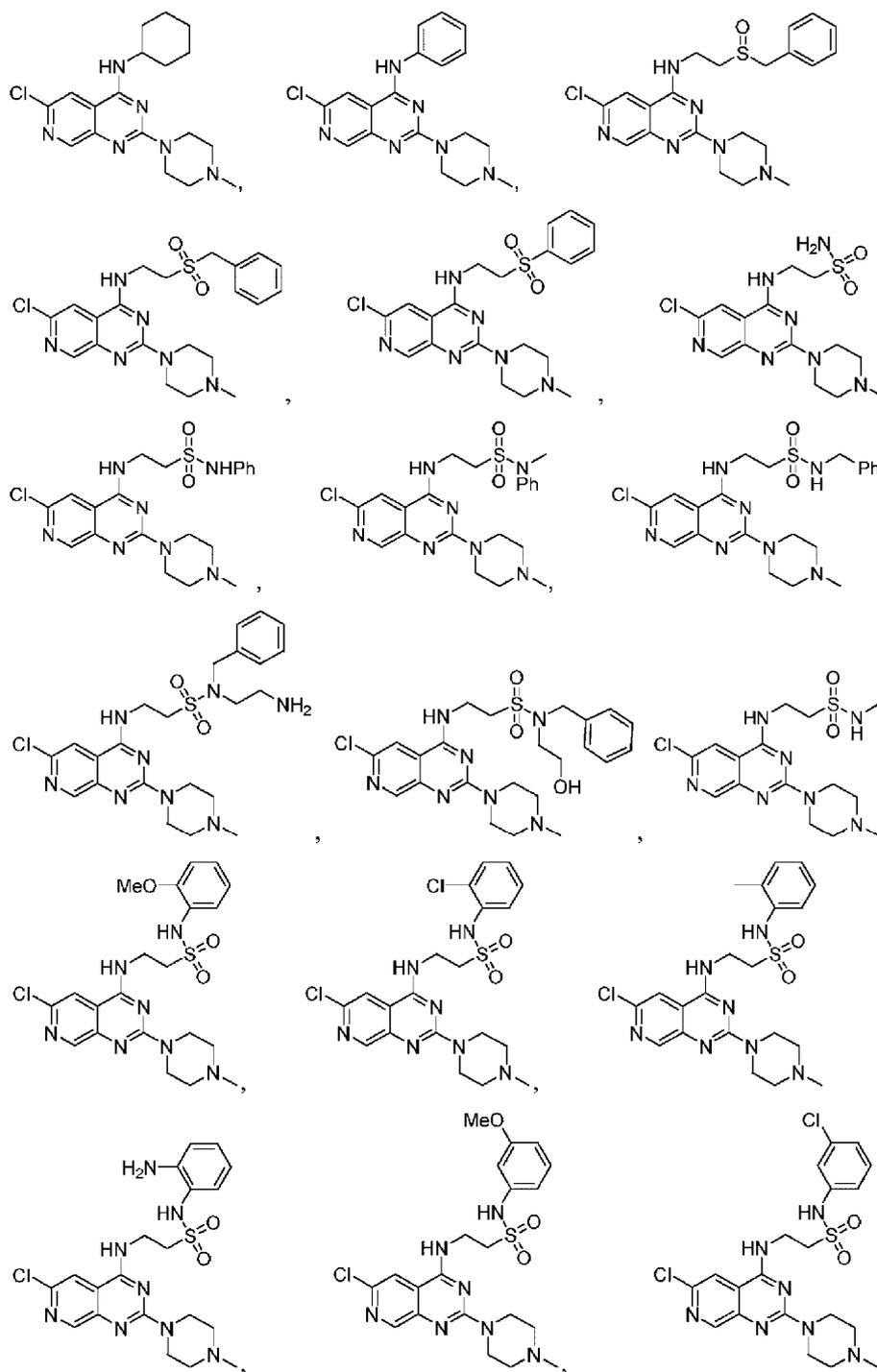
В конкретном варианте осуществления изобретения, когда  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл, предпочтительно он представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероцикл. Более предпочтительно, это необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл, содержащий один или два атома азота. Более предпочтительно, необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл, в котором гетероциклическое кольцо состоит из атомов углерода и одного или двух атомов азота, такой как пирролидин, пиперидин, тетрагидропиридин,

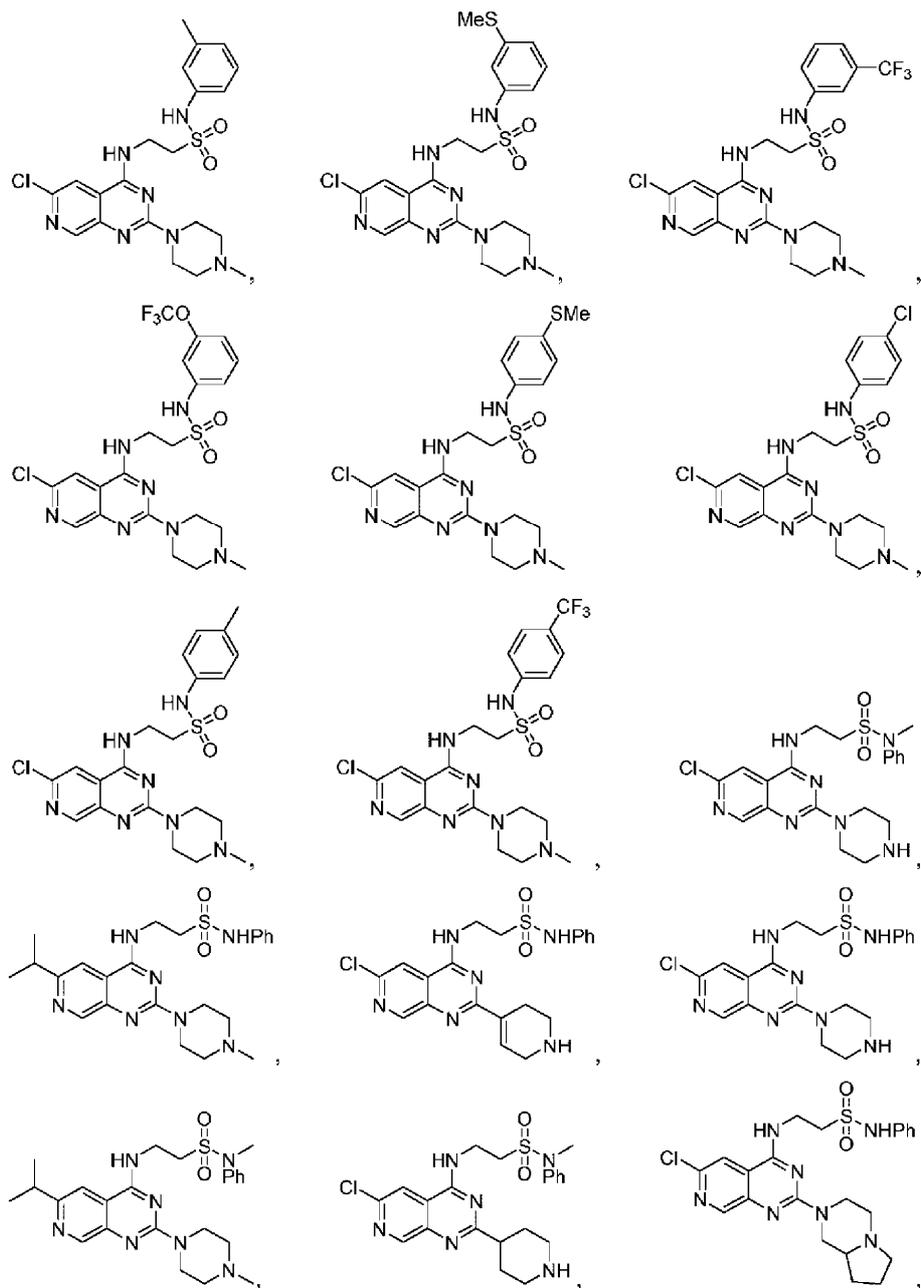


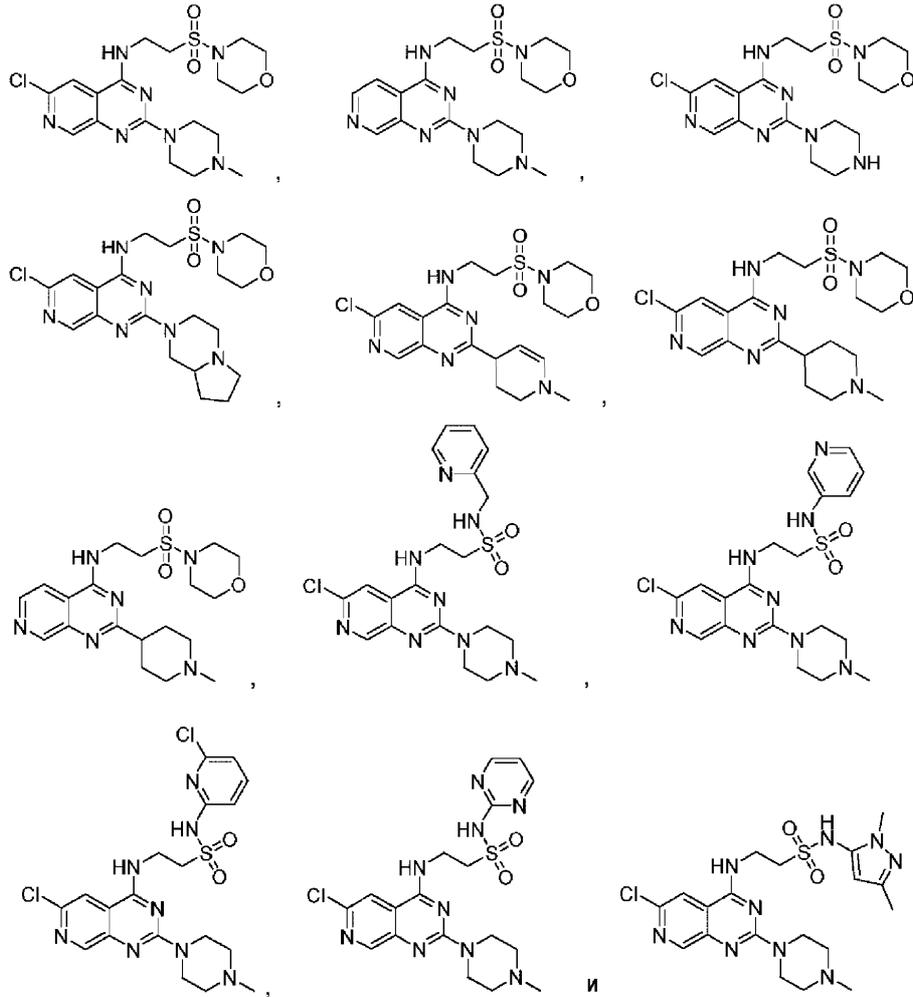












Применение соединений формулы (I).

Было обнаружено, что соединения формулы (I) являются антагонистами H<sub>4</sub>-гистаминового рецептора и, таким образом, могут быть полезны для лечения и/или профилактики заболеваний или расстройств, опосредованных этим рецептором; в частности, заболеваний или расстройств, которые можно улучшить за счет антагонизма гистаминового рецептора H<sub>4</sub>.

Следовательно, аспект изобретения относится к соединению формулы (I') для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания, опосредованного H<sub>4</sub>-гистаминовым рецептором, предпочтительно заболевания или расстройства, чувствительное к облегчению за счет антагонизма H<sub>4</sub>-гистаминового рецептора.

В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения при лечении и/или профилактике воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кожи, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и воспалительные заболевания глаз; аллергические заболевания; дерматологические заболевания; аутоиммунные заболевания; зудящие заболевания, лимфатические расстройства, иммунодефицитные заболевания, респираторные заболевания, заболевания сердца, заболевания почек, болевые расстройства, гиперактивные состояния мочевого пузыря, вестибулярные расстройства, заболевания суставов и дегенеративные заболевания желтого пятна.

В конкретном варианте осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, для применения при лечении и/или профилактике аллергии, астмы, сухого глаза, конъюнктивита, увеита, аллергического ринита, риноконъюнктивита, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COPD), атопического дерматита, псориаза, кожного зуда, уремического зуда, крапивницы, ревматоидного артрита, псориатического артрита, колита, болезни Крона и язвенного колита, миокардиальной ишемии, диабетической нефропатии, воспалительной боли, невропатической боли, головокружения, шума в ушах, атеросклероза, множественного склероза, мастоцитоза и воспалительной или системной красной волчанки. Иллюстративные типы воспаления, которые можно лечить с помощью средства, модулирующего гистаминовый H<sub>4</sub>-рецептор, согласно изобретению, включают воспаление, вызванное любым из множества состояний, таких как аллергия, астма, сухой глаз, хроническая обструк-

тивная болезнь легких (ХОБЛ), атеросклероз, ревматоидный артрит, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая колит, болезнь Крона и язвенный колит), псориаз, пруриг, кожный зуд, атопический дерматит, крапивницу (сыпь), воспаление глаза (например, послеоперационное воспаление глаза), конъюнктивит (например, аллергический конъюнктивит или весенний кератоконъюнктивит), полипы носа, аллергический ринит, зуд в носу, склеродермия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, иммуноопосредованный (также известный как тип 1) сахарный диабет и волчанка, которые характеризуются чрезмерным или длительным воспалением на той или иной стадии заболевания. Другие аутоиммунные заболевания, которые приводят к воспалению, включают миастению гравис, аутоиммунные невропатии, такие как Гийена-Барре, аутоиммунный увеит, аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, височный артериит, антифосфолипидный синдром, васкулиты, такие как гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, герпетиформный дерматит, герпетиформный дерматит, вульгарный пемфигус, витилиго, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунное заболевание надпочечников, полимиозит, дерматомиозит, спондилоартропатии, такие как анкилозирующий спондилит, и синдром Шегрена.

В предпочтительном варианте осуществления соединения формулы (I) являются антагонистами обоих гистаминовых рецепторов H1 и H4. Было обнаружено, что комбинированные антагонисты H1 и H4 более эффективны, чем монотерапия, при лечении заболеваний или расстройств, в которых задействованы оба рецептора. Следовательно, такие соединения, обладающие сродством к гистаминовому рецептору H1 в дополнение к рецептору H4, могут быть способны модулировать воспалительные заболевания (дерматит, зуд и воспаление) как с компонентом H4R, так и с компонентом H1R более эффективно, чем только с помощью селективных H1R или селективных H4R лигандов.

Термин "лечение" или "лечить" в контексте настоящего описания означает введение соединения или композиции согласно изобретению для облегчения или устранения заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием, посредством модуляции активности гистаминового рецептора H4. "Лечение" также включает облегчение или устранение физиологических последствий заболевания.

Термин "улучшение" в контексте настоящего изобретения понимается как означающее любое улучшение положения пациента, проходящего лечение.

Термин "профилактика" или "предотвращение" в контексте настоящего описания означает введение соединения или композиции согласно изобретению для снижения риска приобретения или развития заболевания или одного или нескольких симптомов, связанных с указанным заболеванием.

Настоящее изобретение дополнительно поясняется ниже с помощью примеров. Это объяснение ни в коем случае не должно интерпретироваться как ограничение объема изобретения, определенного в формуле изобретения.

### Примеры

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению получали в соответствии с общей стратегией получения, подробно описанной ниже. Подробное получение некоторых соединений описано ниже.

Реагенты и растворители использовали в том виде, в котором они были получены от коммерческого поставщика, без дополнительной очистки, если не указано иное. Реакции проводили в сосудах Шленка или закрытых микроволновых реакторах, обычно в атмосфере аргона.

Реакций под воздействием микроволнового излучения проводили на оборудовании Anton Paar Monowave 450.

Температура реакции, указанная в экспериментальных способах, соответствует внешней температуре реакционной системы, измеренной с помощью откалиброванных датчиков температуры (обычный нагрев), или внутренней температуре реактора, измеренной с помощью оптоволоконного датчика температуры (реакции с использованием микроволнового излучения).

Низкотемпературные реакции осуществляли с использованием иммерсионного холодильника Huber мод. TC100E, оснащенного датчиком Pt100 (температуроустойчивость  $\pm 0,5$  K). В процессах этого типа указанная температура реакции соответствует внутренней температуре реакции, измеренной с помощью калиброванных датчиков температур.

Реакции контролировали с помощью аналитической тонкослойной хроматографии с использованием коммерческих алюминиевых пластинок, предварительно покрытых (толщина слоя 0,2 мм) силикагелем 60 F254 (E. Merck), или с помощью СВЭЖХ-MS хроматографии. Аналитические анализы СВЭЖХ/PDA/MS осуществляли с использованием хроматографа Waters Acquity H-Class с оптическим детектором СВЭЖХ-PDA и детектором QDa™ или TQD™ MS в режиме сканирования.

Хроматографические анализы проводили в следующих условиях.

Способ А: колонка Column Kinetex C18 100X3,0 мм 2,6 мкм. Подвижная фаза: бикарбонат аммония 10 мМ (растворитель А) и метанол (растворитель В). Градиент при 0,6 мл/мин от 95% до 5% растворителя А за 9,0 мин, затем 0,5 мин в 5% растворителе А и обратно до 95% растворителя А за еще 0,5 мин. Общее время выполнения 10 мин. Температурный режим термостата 30°C. Температуру образца 18°C.

Способ В: колонка Column Kinetex C18 100X3,0 мм 2,6 мкм. Подвижная фаза: formic acid 0,1% (растворитель А) и метанол (растворитель В). Градиент при 0,6 мл/мин от 95% до 5% растворителя А за 9,0 мин, затем 0,5 мин в 5% растворителе А и обратно до 95% растворителя А за еще 0,5 мин. Общее время выполнения 10 мин. Температурный режим термостата 40°C. Температура образца 18°C.

Хроматографический метод, применяемый для каждого соединения, показан в скобках после значения чистоты по всему тексту, обозначенный как "СВЭЖХ-(название способа)".

Очистку продукта флэш-хроматографией выполняли с использованием силикагеля E. Merck (230-400 меш). Визуализацию проводили в УФ-свете. Очистку продукта с помощью автоматической препаративной флэш-хроматографии проводили на системе флэш-хроматографии Combiflash® Rf+ от Teledyne Isco или, альтернативно, на системе Reveleris® PREP от Buchi с использованием SiliaSep™ или SiliaSep™ C18) (17%) 4 г, 12 г или 24 г, приобретенных у Silicycle (УФ-детектирование на трех разных длинах волн  $\lambda_1=254$  нм,  $\lambda_2=280$  нм и  $\lambda_3=220-230$  нм. Приведенные выходы являются фактическими выходами, если не указано иное.

Спектр протонного магнитно-ядерного резонанса регистрировали на частоте 300 МГц с помощью приборов BRUKER Avance 300 МГц в дейтерированных растворителях: хлороформе, метаноле или диметилсульфоксиде. Химические сдвиги указаны в ppm относительно пика TMS при 0,00 ppm или относительно соответствующего сигнала остаточного растворителя. Буквы м, с, д, т, кв, квинт и септ обозначают мультиплет, синглет, дублет, триплет, квартет, квинтуплет и септуплет, соответственно. Буквы шир. обозначают широкий сигнал. Все точки плавления скорректированы и записаны на приборе Buchi В-540 с использованием капилляр для определения точки плавления BUCHI™, номер 017808.

Синтез соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению можно синтезировать в многостадийной последовательности с помощью доступных методов синтеза. Например, они могут быть получены с помощью способа, кратко описанного в общих схемах 1-4, показанных ниже.

Синтез ключевого промежуточного соединения F.

Получение промежуточного соединения F, общего во всех примерах, описанных в настоящем изобретении, показано на схеме 1.

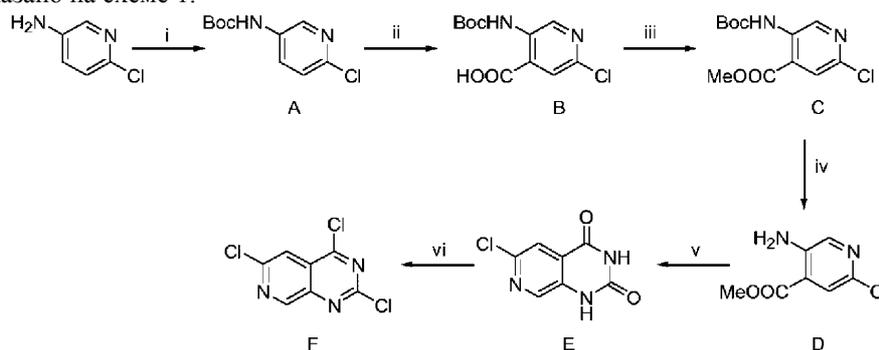


Схема 1. Путь синтезирования получения промежуточного соединения F. Реагенты и условия: (i)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , *t*-BuOH, 50°C; (ii) BuLi, TMEDA,  $\text{Et}_2\text{O}$ , -78°C,  $\text{CO}_2$  (r),  $\text{H}_2\text{O}$ ; (iii) 4-DMAP, EDCI,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 22°C, MeOH; (iv) конц. HCl, MeOH, 65°C; (v) мочевины, 150°C, 12 ч; (vi)  $\text{POCl}_3$ , DIPEA, 110°C, 12 ч.

Синтез примеров 1-38 и 68-99: Получение соединений формулы (I), где  $\text{R}^2$  представляет собой N-метилпиперазин, пиперазин, N-метилпирролидин-3-амин, 2-(1-метилпирролидин-2-ил)этан-1-амин, 1-метил-1,4-дiazепан, N-метилпиперидин-4-амин, пиперидин-4-амин, пирролидин-3-амин или октагидропирроло[1,2-а]пиазин изображены на схеме 2, начиная с общего промежуточного соединения F, показанного на схеме 1.

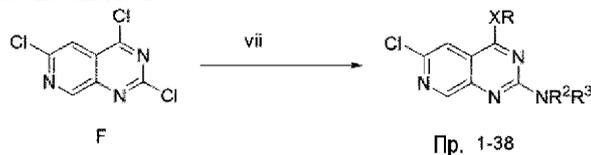


Схема 2. Путь синтезирования для получения примеров 1-38 и 68-99.

Реагенты и условия: (vii) RXH, DIPEA, EtOAc (0,14M), 22°C, *t* (ч);  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ ,  $\mu\text{W}$ , 120°C, *t* (мин).

Синтез примеров 39-45: Получение соединений формулы (I), где  $\text{R}^2$  представляет собой пиперидин, 1-метилпиперидин, 1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин или 1,2,3,6-тетрагидропиридин, показано на схеме 3, исходя из общего промежуточного соединения F, показанного на схеме 1.

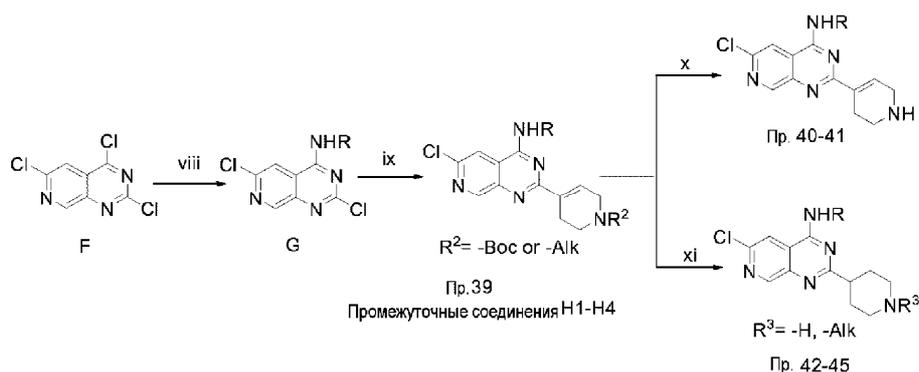


Схема 3. Путь синтезирования для получения примеров 39-45.

Реагенты и условия: (viii)  $\text{RNH}_2$ , DIPEA, EtOAc:DCM 1:1%об./об. (0,14M), 22°C, t (ч); (ix) R<sup>2</sup>in, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2M), THF (0,27M),  $\mu\text{W}$ , 100°C, t (ч); (x) Pd(OH)<sub>2</sub> 20%мас./мас. на угле, H<sub>2</sub> (1 атм.), EtOAc:MeOH 2:1%об./об. (7 мМ); (xi) конц. HCl, MeOH (0,1M).

Синтез примеров 46-67. Получение соединений формулы (I), где замещение R<sup>3</sup> представляет собой -алкил или -H, показано на схеме 4, начиная с примеров (3, 4, 6, 16, 17, 18, 24, 42 и 43), показанных на схемах 2 и 3.

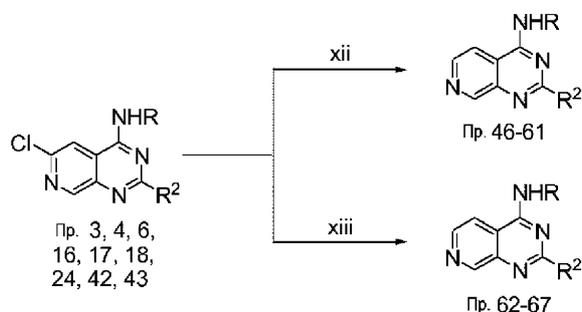
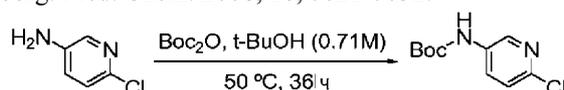


Схема 4. Путь синтезирования для получения примеров 46-67.

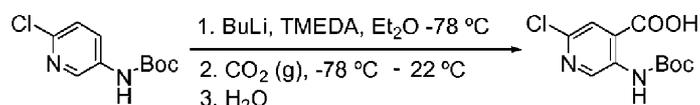
Реагенты и условия: (xii) R<sup>3</sup>MX, PEPSI™-IPr, LiCl, DME (4-6 мМ), 70°C, 16 ч; (xiii) Pd/C, H<sub>2</sub> (1 атм.), EtOAc:MeOH 2:1%об./об. (7 мМ).

Стадия 1. Синтез промежуточного соединения А [CAS: 171178-45-3]: трет-бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат получали путем адаптированного способа, полученного из WO 2008/130021, WO 2006/024834 и Ohta et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 7021-7032.



В 500 мл высушенной в духовке круглодонной колбе 5-амино-2-хлорпиридин (20 г, 154 ммоль, 1 экв.) растворяли в трет-бутаноле (217 мл, 0,71 М), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (38,4 г, 172 ммоль, 1,12 экв.) и раствор перемешивали при 50°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гептан:EtOAc 30:60% об./об.) до полного превращения 5-амино-2-хлорпиридина в промежуточное соединение А (36 ч). Растворитель выпаривали на роторном испарителе и остаток растворяли в этилацетате (500 мл). Органическую фазу промывали водой (3×150 мл), насыщенным солевым раствором (1×150 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества розового цвета, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (элюирование гептаном:EtOAc:DCM 50:25:25%об./об.), получая трет-бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (35,29 г, 99,3% выход). Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А); mp: 127-129,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,245 (дд, 1H), 7,965 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,66 шир.с, NH), 1,52 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 229,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 228,7.

Стадия 2. Синтез промежуточного соединения В [CAS: 171178-46-41]: 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат получали путем адаптированного способа, полученного из WO 2008/130021 и WO 2006/024834.

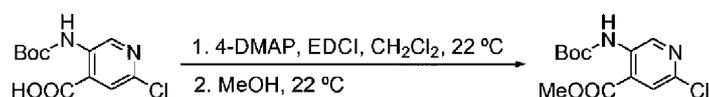


В высушенной в сушильном шкафу трехгорлой круглодонной колбе на 500 мл трет-бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение А) (5 г, 21,82 ммоль, 1 эквив.) растворяли в безводном диэтиловом эфире (200 мл), с получением желтого раствора. Добавляли TMEDA 0,1M (11,7 мл, 76 ммоль, 3,5 экв.) и смесь охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 2,5 М н-бутиллития в гек-

сане (30,5 мл, 76 ммоль, 3,5 экв.) (реакционная смесь приобретала коричнево-красный цвет). Когда добавление реагента было завершено, реакционной смеси давали нагреться до  $-10^{\circ}\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч.

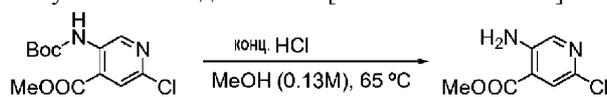
Затем реакционную смесь повторно охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и устанавливали мешок с газообразным диоксидом углерода (1 галлон) в атмосфере Ar. Систему откачивали и трижды промывали диоксидом углерода. Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в атмосфере диоксида углерода при атмосферном давлении в течение 4 ч. Реакционной смеси давали нагреться до  $22^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду до полного растворения твердых веществ (300 мл). Фазы разделяли, и водную фазу промывали диэтиловым эфиром ( $2 \times 100$  мл). После этого значение pH водной фазы доводили до 6,32 с помощью 2,7М HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром ( $4 \times 200$  мл) и EtOAc ( $5 \times 200$  мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, (5,13 г, 87% выход). Чистота: 99,1% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  (ppm): 10,01 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 1,48 (с, 9H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 273,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расч. для  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : 272,7.

Стадия 3. Синтез промежуточного соединения С [CAS: 305371-42-01: метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат получали путем адаптированного способа, полученного из Haddleton et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 7406-7413.



5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновую кислоту (промежуточное соединение В) (4,27 г, 15 ммоль, 1 экв.) добавляли в двухгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, высушенную в сушильном шкафу, снабженную магнитной мешалкой, и суспендировали в дихлорметане (187 мл, 0,08 М). 4-Диметиламинопиридин (7,40 г, 60 ммоль, 4 экв.) добавляли при  $22^{\circ}\text{C}$ , в результате чего получали гомогенный раствор. N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (4,65 г, 30 ммоль, 2 экв.) добавляли при этой температуре и неочищенную смесь перемешивали в течение 3 ч. К раствору добавляли безводный MeOH (качество ВЭЖХ), (5,5 мл, 135 ммоль, 9 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч при  $22^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь кипятили с обратным холодильником с использованием алюминиевого термостата в течение 72 ч. ТСХ (EtOAc:MeOH 90:10%об./об.) показала полное превращение промежуточного соединения В в промежуточное соединение С. Реакционной смеси позволяли достичь  $22^{\circ}\text{C}$  и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли дихлорметан (150 мл) до полного растворения и смесь переносили в делительную воронку, промывали  $\text{H}_2\text{O}$  ( $1 \times 70$  мл), HCl 1М ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным раствором NaCl ( $1 \times 50$  мл). Органическую фазу сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через слой  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  на фильтровальной пластине. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Гептан: EtOAc, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.), с получением метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотината в виде бледно-желтого твердого вещества (4,04 г, 79% выход). Чистота: 99,4% (СВЭЖХ-А); mp:  $90,0-95,8^{\circ}\text{C}$ ;  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,68 шир.с, NH), 9,49 (с, 1H), 7,73(с, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,47 (с, 9H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 287,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расч. для  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : 286,2

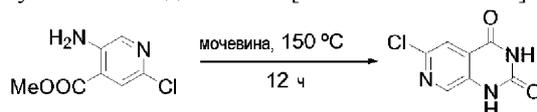
Стадия 4. Синтез промежуточного соединения D [CAS: 1073182-59-8]:



Метил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат (промежуточное соединение С) (6,22 г, 21,68 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (165 мл) и конц. хлористоводородную кислоту (8,71 мл, 105 ммоль, 4,85 экв.) добавляли к раствору. Полученный желтый раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником с использованием алюминиевого термостата до полного превращения (22 ч). Реакцию контролировали методом ТСХ анализа (Гептан:EtOAc 30:60%об./об.). MeOH выпаривали при пониженном давлении. Добавляли DCM до полного растворения остатка (160 мл), добавляли воду (90 мл). Значение pH водной фазы (начальный pH 0,3) доводили до 13,02 добавлением 1,25 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали DCM ( $4 \times 200$  мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5-амино-2-хлоризоникотинат в виде коричнево-желтого твердого вещества; (3,90 г, 95% выход). Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,0 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 3,91 (с, 3H);

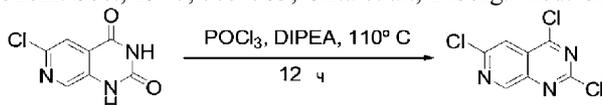
LR-MS (ESI+):  $m/z = 187,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расч. для  $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ : 186,2.

Стадия 5. Синтез промежуточного соединения E [CAS: 2190512-63-9]:



Мочевина (4,75 г, 79 ммоль, 10 экв.) расплавляли в круглодонной колбе на 50 мл путем нагревания при 150°C, с использованием алюминиевого термостата. Добавляли промежуточное соединение D (1,48 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) и смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Наблюдали образование коричневого масла. Температуру понижали до 100°C и добавляли воду (30 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, давая непрореагировавшей мочеvine раствориться. Значение pH водной фазы (начальный pH 7,63) доводили до 4,0 добавлением HCl 1M. Водную фазу экстрагировали (3×70 мл) CHCl<sub>3</sub>/iPrOH 4:1% об./об. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении, получая желтое твердое вещество, смесь промежуточного соединения D и E. Желтое твердое вещество суспендировали в 100 мл DCM и перемешивали в течение 15 мин. Суспензию фильтровали через фильтровальную пластину и промывали DCM (3×10 мл). Фазы, содержащие DCM, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением непрореагировавшего промежуточного соединения D. Отфильтрованное желтое твердое вещество сушили с получением 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде бледно-желтого твердого вещества (1,20 г, 72% выход). Чистота: 93,9% (СВЭЖХ-В); mp: 315,4-318,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ(ppm): 11,60 шир.с, 2H, NH), 8,36 (с, 1H), 7,77(с, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 198,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 197,6.

Стадия 6. Синтез промежуточного соединения F [CAS: 2143878-49-1]: 2,4,6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин получали путем адаптированного способа, полученного из Kool et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 132-140; Rose et al., J. Chem. Soc., 1947, 775-783; Ohta et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 7021-7032.

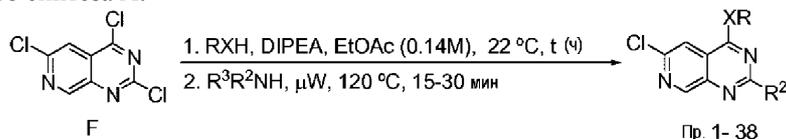


К 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диону (промежуточное соединение E).

(1,19 г, 6 ммоль, 1 экв.), содержащемуся в двухгорлой круглодонной колбе объемом 100 мл, высушенной в сушильном шкафу, снабженной холодильником Димрота, добавляли предварительно перегнанный POCl<sub>3</sub> (27 мл, 288 ммоль, 48 экв.) и DIPEA (2,72 мл, 15,6 ммоль, 2,6 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником (110°C) в течение 18 ч. Летучие вещества отгоняли в лабораторном вакууме (200-300 мм рт. Ст.). Остаток растворяли в DCM (80 мл) и промывали водой (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2, 4, 6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидина в виде светло-коричневого твердого вещества (1,22 г, 89% выход). Чистота: 96,6% (СВЭЖХ-В); mp: 107,7-110,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,30 (с, 1H), 8,07 (с, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 233,8 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>: 232,9.

Стадия 7. Синтез примеров 1-38 и 68-99.

Общий способ синтеза A:



В высушенный в сушильном шкафу μW реактор загружали 2,4,6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин (промежуточное соединение F) (234 мг, 1 ммоль, 1 экв.), герметично закрывали перегородкой и продували атмосферой Ag (3 цикла Ag/вакуум). Затем, добавляли EtOAc (7 мл, 0,14 M) и N,N-диизопропилэтиламин (0,51 мл, 2,9 ммоль, 2,9 экв.) и смесь гомогенизировали перемешиванием в течение 5 мин. Добавляли соответствующий амин или спирт (RXH) (1,05 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 22°C до полного превращения промежуточного соединения F (2-20 ч). Добавляли соответствующий амин (R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH) (1,5-10,3 ммоль, 1,5-10,3 экв.). Смесь гомогенизировали путем перемешивания и подвергали реакции при микроволновом облучении при 120°C в течение 15-30 мин (энергетическая мощность: 60 Вт). Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH). Неочищенную смесь переносили в круглодонную колбу, добавляя EtOAc и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (70 мл) и переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали водой (3×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали через слой Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> с фильтровальной пластиной. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH) с получением соответствующих продуктов (примеры 1-38 и 68-99).

Все реагирующие амины являются коммерчески доступными, за исключением аминалкилсульфонамидов, используемых в примерах 14-18, 26-28, 37-39, 41, 43, 45 и 71-90. Требуемые аминалкилсульфонамиды получали с помощью адаптированного способа протокола, описанного в литературе: Smits et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 2390-2400. В ней описаны построение структуры всех соединений, используемых в этом способе, за исключением: 2-амино-N-бензилэтан-1-сульфонамида гидрохлорид; белое твердое вещество; Масса: 3,102 г; Выход: 35%; Чистота: 84,0% (СВЭЖХ-А); mp: 175,5-187,9°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 4:1%об./об.), δ (ppm): 7,41-7,29 (м, 5H), 4,31 (с, 2H), 3,43-3,31 (м, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(2-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-оранжевые кристаллы; Масса: 2,0 г; Выход: 83,0%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 179,8-185,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,48-7,40 (м, 2H), 7,36-7,14 (м, 2H), 3,59 (т, 2H), 3,46 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 235,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(о-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 1,8 г; Выход: 77,4%; Чистота: 85,2% (СВЭЖХ-А); mp: 156,0-164,7°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,38-7,10 (м, 4H), 3,62 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 2,27 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(2-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,0 г; Выход: 77,6%; Чистота: 90,7% (СВЭЖХ-А); mp: 152,7-160,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,37-7,22 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,40 (м, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 231,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (исходное свободное основание): 230,1.

2-амино-N-(2-аминофенил)этан-1-сульфонамид дигидрохлорид; бледно-розовое твердое вещество; Масса: 1,9 г; Выход: 63,0%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); mp: 229,6-237,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,67-7,29 (м, 4H), 3,64 (т, 2H), 3,49 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 216,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 215,1.

2-амино-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 1,8 г; Выход: 75,7%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 122,7-137,8 °C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,41-7,20 (м, 3H), 7,20-6,93 (м, 1H), 3,57 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 234,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(3-(трифторметокси)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,8 г; Выход: 87,4%; Чистота: 93,6% (СВЭЖХ-А); mp: 151,6-162,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,42 (т, 1H), 7,23-7,11 (м, 3H), 3,59 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 284,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (исходное свободное основание): 284,0.

2-амино-N-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 0,439 г; Выход: 43,0%; Чистота: 94,8% (СВЭЖХ-А); mp: 201,5-203,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,56-7,36 (м, 4H), 3,55 (т, 2H), 3,37 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 268,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 268,1.

2-амино-N-(м-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 1,6 г; Выход: 72,0%; Чистота: 90,0% (СВЭЖХ-А); mp: 141,6-148,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,24 (т, 1H), 7,03 (м, 3H), 3,53 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,24 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(3-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,0 г; Выход: 84,5%; Чистота: 94,4% (СВЭЖХ-А); mp: 108,7-116,7°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,28 (т, 1H), 6,93-6,73 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (т, 2H), 3,38 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 231,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S (исходное свободное основание): 230,1.

2-амино-N-(3-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 2,2 г; Выход: 53,8%; Чистота: 95,6% (СВЭЖХ-А); mp: 137,3-142,7°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,25 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,38 (т, 2H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 246,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (исходное свободное основание): 246,1.

2-амино-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 2,1 г; Выход: 95,0%; Чистота: 91,6% (СВЭЖХ-А); mp: 198,2-212,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,42-7,17 (м, 2H), 7,16-6,93 (м, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,36 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 234,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; оранжево-коричневое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 47,1%; Чистота: 97,0% (СВЭЖХ-А); mp: 118,7-207,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,63 (д, 2H), 7,31 (д, 2H), 3,61 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 268,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 268,1.

2-амино-N-(п-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желто-коричневое твердое вещество; Масса: 1,2 г; Выход: 89,3%; Чистота: 89,0% (СВЭЖХ-А); mp: 162,0-173,9°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,18 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(4-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; серое твердое вещество; Масса:

1,9 г; Выход: 67,7%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А); mp: 160,7-169,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,21 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,35 (т, 2H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 246,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub> (исходное свободное основание): 246,1.

2-амино-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-оранжевое твердое вещество; Масса: 1,6 г; Выход: 66,3%; Чистота: 89,8% (СВЭЖХ-А); mp: 165,3-179,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,72-8,62 (м, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,39-8,24 (м, 1H), 7,97 (кв, 1H), 3,92-3,65 (м, 2H), 3,62-3,31 (м, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 202,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 201,1.

2-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бежевое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 20,3%; Чистота: 94,3% (СВЭЖХ-А); mp: 176,7-185,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 7,62 (т, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H), 3,84 (т, 2H), 3,40 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 235,9 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 235,0.

2-амино-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бежевое твердое вещество; Масса: 0,600 г; Выход: 24,0%; Чистота: 97,0% (СВЭЖХ-А); mp: 166,0-176,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,63 (дд, 1H), 8,51 (тд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,91 (т, 1H), 4,73 (с, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,45 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 216,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 215,1.

2-амино-N-(пиримидин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; оранжевое твердое вещество; Масса: 1,2 г; Выход: 52,0%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А); mp: 138,7-146,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,53 (д, 2H), 7,07 (т, 1H), 3,73 (т, 2H), 3,46 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 203,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 202,1.

2-амино-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 14,5%; Чистота: 90,6% (СВЭЖХ-А); mp: 182,0-195,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 6,37-6,12 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 219,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 218,1.

Альтернативно, требуемые аминалсульфонамиды, используемые в примерах 91 и 92, получали в виде соответствующих защищенных производных (О-трет-бутилдиметилсилил) защищенного производного для примера 91 и N-трет-бутилоксикарбонил-защищенного производного для примера 92) по адаптированному способу протокола, описанного в литературе: Smits et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 2390-2400. В этих примерах необходима дополнительная стадия реакции снятия защиты для получения целевого соединения (см. примеры 91 и 92).

2-амино-N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)этан-1-сульфонамид, прореагировавший в примере 91, получали в виде белого твердого вещества; Масса: 2,28 г; Выход: 75%; Чистота: 98,0% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>), δ (ppm): 7,41-7,27 (м, 5H), 4,41 (с, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,29-3,10 (м, 4H), 2,93 (т, 2H), 0,81 (с, 9H), -0,04 (с, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 373,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SSi: 372,2.

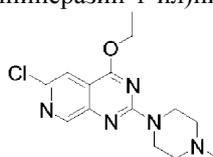
трет-бутил (2-((2-амино-N-бензилэтил)сульфонамидо)этил)карбамат, прореагировавший в примере 92, получали в виде бледно-желтого твердого вещества; Масса: 1,40 г; Выход: 67,0%; Чистота: 93,8% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,41-7,27 (м, 5H), 4,45 (с, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,20 (т, 4H), 3,08 (т, 2H), 1,49 шир.с. (NH<sub>2</sub>), 1,43 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 358,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S: 357,2.

Кроме того, в примерах 30 и 31 настоящего изобретения реагирующий амин использовали в качестве соответственно-защищенного производного (Вос-защищенного). В этих примерах для получения целевого соединения была необходима дополнительная стадия реакции удаления В ос-защиты.

Способ удаления Вос-защиты: Соответствующее Вос-производное (1 экв.) растворяли в MeOH (0,1M, качество ВЭЖХ). Добавляли конц. хлористоводородную кислоту (3 экв.) и полученный желтый раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником до достижения полной конверсии (3-20 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH). Смеси давали остыть до 22°C и MeOH удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, выливали в воду и переносили в делительную воронку. Значение pH водной фазы доводили до pH-14 добавлением 1,25 M раствора гидроксида натрия и экстрагировали DCM (3×40 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего незащищенного соединения.

Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза А, описанным выше для примеров 1-38 и 68-99.

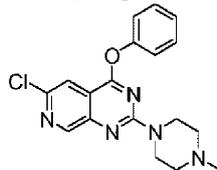
Пример 1: 6-хлор-4-этокси-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин.



RXH: этанол, 59 мкл; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,143 г; Выход: 40%; Чистота: 85,5%

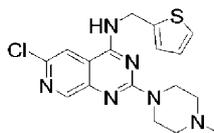
(СВЭЖХ-В);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,70 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 4,55 (кв, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,50 (т, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 308,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ : 307,1.

Пример 2: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-4-феноксипиридо[3,4-d]пиримидин.



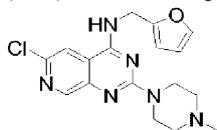
РХН: фенол, 89 мкл; t: 12 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,249 г; Выход: 67%; Чистота: 95,6% (СВЭЖХ-А); mp: 137,8-144,2°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,75 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 3,78 (шир.т, 4H), 2,39 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 356,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{O}$ : 355,1.

Пример 3: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



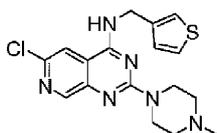
РХН: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,27 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:4%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 79%; Чистота: 94,3% (СВЭЖХ-А); mp: 150°C (расщепление);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,01 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 375,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{S}$ : 374,1.

Пример 4: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



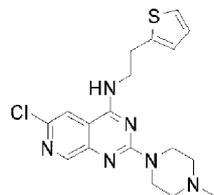
РХН: фуран-2-илметанамин, 97,2 мл; t: 5 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,27 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 92:8%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 307 мг; Выход: 85%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-В); mp: 158,1-170,2°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,37 (т, 1H), 6,33 (д, 1H), 5,87 (т, 1H), 4,77 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 359,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{O}$ : 358,1.

Пример 5: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-3-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



РХН: 3-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 3 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 89:11%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,335 г; Выход: 87%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 5,95 (т, NH), 4,78 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,51 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 375,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_6\text{S}$ : 374,1.

Пример 6: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



РХН: 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амин, 0,14 мл; t: 3 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,17 мл, 1,5 ммоль, 1,5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта

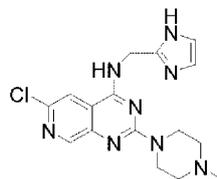
96:04%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,356 г; Выход: 89%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-В); mp: 160,4-175,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,83 (т, NH), 3,96 (т, 4H), 3,86 (дд, 2H), 3,23 (т, 2H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 389,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>S: 388,1.

Пример 7: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиазол-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



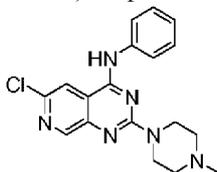
RXH: 3-хлор-2-((хлор-15-азанил)метил)-2,3-дигидротиазол-3-иум-2-ид, 192,9 мг; t: 4 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:9%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,334 г; Выход: 88%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOD 2:1%об./об.), δ (ppm): 8,53 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,90 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 376,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>7</sub>S: 375,1.

Пример 8: N-((1H-имидазол-2-ил)метил)-6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



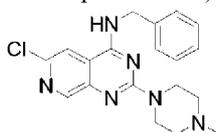
RXH: 2-(аминометил)имидазол дигидрохлорид, 176,80 мг; t: 5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 78:22%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,278 г; Выход: 62%; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOD 2:1%об./об.), δ (ppm): 8,49 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,84 (т, 4H), 2,45 (т, 4H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 359,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>8</sub>: 358,1.

Пример 9: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



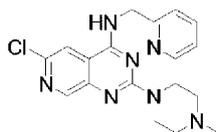
RXH: Анилин, 97 мкл; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,310 г; Выход: 85%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-А); mp: 210,8-218,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,68 (с, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,30 шир.с, NH), 7,19 (т, 1H), 3,92 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 355,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>: 354,1.

Пример 10: N-бензил-6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



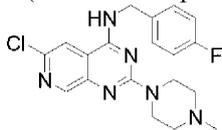
RXH: Бензиламин, 0,11 мл; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:4%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,285 г; Выход: 75%; Чистота: 97,1% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 5,95 (т, NH), 4,77 (д, 2H), 3,93 (т, 4H), 2,46 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>: 368,2.

Пример 11: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(пиридин-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



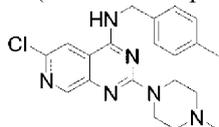
RXН: пиридин-2-илметанамин, 0,11 мл; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,229,52 г; Выход: 61%; Чистота: 98,3% (СВЭЖХ-В); mp: 182,3-193,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (дм, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,73 (тд, 1H), 7,59 (т, NH), 7,47 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,27 (т, 1H), 4,82 (д, 2H), 3,94 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 313,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>: 369,2.

Пример 12: 6-хлор-N-(4-фторбензил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



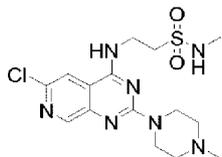
RXН: 4-фторфенил)метанамин, 0,12 мл; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 98:2%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,275 г; Выход: 70%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-В); mp: 164°C (расщепление); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,04 (т, 1H), 5,90 (т, NH), 4,74 (д, 2H), 3,92 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 387,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>ClFN<sub>6</sub>: 386,1.

Пример 13: 6-хлор-N-(4-метилбензил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXН: n-толилметанамин, 0,13 мл; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,355 г; Выход: 90%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-В); mp: 181,2-198,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,81 (т, NH), 4,72 (д, 2H), 3,94 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z=383,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>: 382,2.

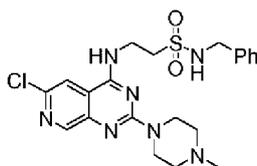
Пример 14: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилэтан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-метилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 185 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,357 г; Выход: 87%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,88 (т, NH), 4,01 (дт, 2H), 3,91 (т, 4H), 3,45 (т, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 400,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 399,1.

Соединение из примера 14 (0,357 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (9,7 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (2,1 мл, 2,6 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая количественно 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 232,9°C (разложение); <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,73 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 4,14 (т, 2H), 3,73 (шир.т, 4H), 3,60 (т, 4H), 3,31 (шир.т, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 400,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 399,1.

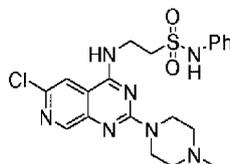
Пример 15: N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-бензилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 234 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,389 г; Выход: 80%; Чистота: 97,7% (СВЭЖХ-А); mp: 222,5-230,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,36 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,22-7,09 (м, 5H), 4,12 (с, 2H), 3,86-3,79 (м, 6H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,39 (т, 4H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,3 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 475,2.

Соединение из примера 15 (0,389 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (8,9 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (1,9 мл, 2,4 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 17 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 96,7% (СВЭЖХ-А); mp: 194,8-204,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (D<sub>2</sub>O), δ (ppm): 8,38 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,16-7,10 (м, 5H), 4,19 (с, 2H), 3,90 (т, 2H), 3,68-3,62 (м, 4H), 3,41-3,37 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,97 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 475,2.

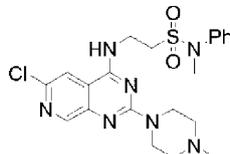
Пример 16: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 94:06%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,417 г; Выход: 90%; Чистота: 99,5% (СВЭЖХ-А); mp: 223,1-229,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,29-7,06 (м, 5H), 3,96 (т, 2H), 3,83(т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 461,1.

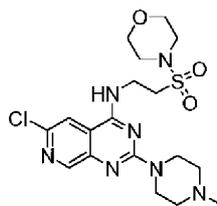
Соединение из примера 16 (0,417 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (10 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (2,2 мл, 2,7 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 99,5% (СВЭЖХ-А); mp: 277,1°C (расщепление); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD:D<sub>2</sub>O 80:20%об./об.), δ (ppm):8,59 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 3H), 4,05 (т, 4H), 3,70 (т, 4H), 3,69-3,11 шир.с, 4H), 3,01 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 461,1.

Пример 17: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



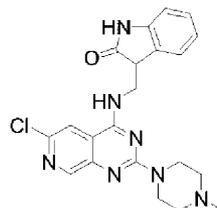
RXН: 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,330 г; Выход: 69%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-А); mp: 175,4-183,9°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,59 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 6,48 (т, NH), 4,06 (дд, 2H), 3,89 (т, 4H), 3,40 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,3 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 475,2.

Пример 18: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(морфолиноссульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



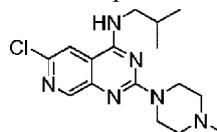
RXH: 2-(морфолиносульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 92:8%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,417 г; Выход: 90%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 126,4-136,8°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm): 8,41 (с, 1H), 7,31 /s, 1H), 6,61 (т, NH), 4,00 (дд, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,65 (т, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,19 (т, 4H), 2,37 (т, 4H), 2,22 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 456,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 455,2.

Пример 19: 3-(((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)индолин-2-он.



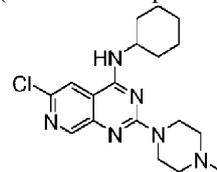
RXH: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 210 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,32 мл, 3 ммоль, 3 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,149 г; Выход: 30%; Чистота: 84,8% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,02-6,91 (м, 2H), 4,14-3,88 (м, 3H), 3,97 (т, 4H), 2,60 (т, 4H), 2,41 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 424,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O: 423,2.

Пример 20: 6-хлор-N-изобутил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



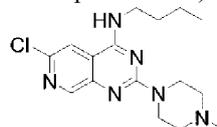
RXH: изобутиламин, 0,1 мл; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,248 г; Выход: 73%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А); mp: 160,4-163,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,61 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,89 (т, NH), 3,93 (т, 4H), 3,41 (т, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,03 (септ, 1H), 1,01 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 335,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>: 334,2.

Пример 21: 6-хлор-N-циклогексил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: циклогексиламин, 0,12 мл; t: 2 ч; R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,260 г; Выход: 72%; Чистота: 99,7% (СВЭЖХ-А); mp: 155,8-165,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,60 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,55 (д, NH), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,92 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,52-1,23 (м, 5H); LR-MS (ESI+): m/z= 361,3 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>: 360,2.

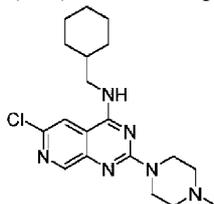
Пример 22: N-бутил-6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: бутиламин, 0,10 мл; t: 1 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,154 г; Выход: 45%; Чисто-

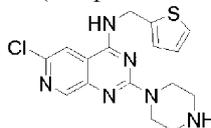
та: 97,9% (СВЭЖХ-А); mp: 134,7-140,5°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,58 (т, NH), 3,94 (т, 4H), 3,59 (дд, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,51-1,39 (м, 2H), 0,99 (т, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 335,2$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClN}_6$ : 334,2.

Пример 23: 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: циклогексанметиламин, 0,13 мл; t: 2,5 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:9%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,240 г; Выход: 64%; Чистота: 99,9% (СВЭЖХ-А); mp: 92,8-103,5°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,60 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,89 (т, NH), 3,93 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H) 1,82-1,62 (м, 6H), 1,1-0,96 (м, 5H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 375,4$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_6$ : 374,2.

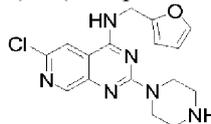
Пример 24: 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 89:11%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,307 г; Выход: 82%; Чистота: 96,3% (СВЭЖХ-А); mp: 88,5-98,7°C;  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,43 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,89 (д, 2H), 3,95 (т, 4H), 2,94 (т, 4H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 361,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{S}$ : 360,1.

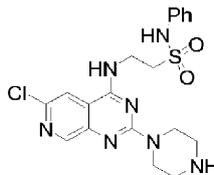
Соединение из примера 24 (0,307 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (9,1 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (2,0 мл, 2,5 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-А); mp: 211,47°C (расщепление);  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD: D<sub>2</sub>O 80:20%об./об.),  $\delta$  (ppm): 8,82 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,06 (д, 2H), 4,29 (т, 4H), 3,47 (т, 4H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 361,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{S}$  (исходное свободное основание): 360,1.

Пример 25: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: фуран-2-илметанамин, 97,2 мкл; t: 5 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 158 мг; Выход: 45%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,54 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,28 (дд, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,98 (т, 4H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 345,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_6\text{O}$ : 344,1.

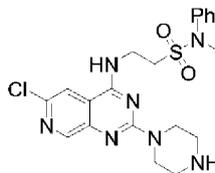
Пример 26: 2-((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч;  $\text{R}^3\text{R}^2\text{NH}$ : метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,3498 г; Выход: 71%; Чистота: 90,9% (СВЭЖХ-А); mp: 170,1-172,9°C;  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,44 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,30-7,06 (м, 5H), 3,99-3,92 (м, 6H), 3,56 (т, 2H), 3,07 (т, 4H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 448,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_7\text{O}_2\text{S}$ : 447,1.

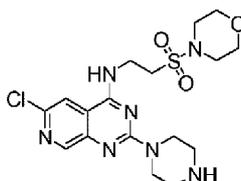
Соединение из примера 26 (0,350 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (7,8 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (1,7 мл, 2,1 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 2-((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,1% (СВЭЖХ-В); mp: 142,2-153,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,29-7,05 (м, 5H), 3,96 (т, 2H), 3,82 (т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,87 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 448,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S (исходное свободное основание): 447,1.

Пример 27: 2-((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



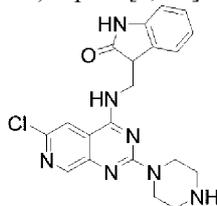
RXН: 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,399 г; Выход: 83%; Чистота: 96,0% (СВЭЖХ-А); mp: 86,5-92,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,57 (с, 1H), 7,37-7,25 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 6,59 (т, NH), 4,06 (дд, 2H), 3,84 (т, 4H), 3,42 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,92 (т, 4H), 2,59 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 461,1.

Пример 28: 6-хлор-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



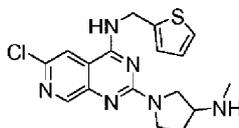
RXН: 2-(морфолиносульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,409 г; Выход: 87%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); mp: 114,3-123,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), δ (ppm): 8,43 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,79 (т, 4H), 3,65 (т, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,16 (т, 4H), 2,82 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 442,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 441,1.

Пример 29: 3-(((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)индолин-2-он.



RXН: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 210 мг; t: 12 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,112 г; Выход: 20%; Чистота: 73% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,01-6,90 (м, 2H), 4,16-3,84 (м, 3H), 3,94 (т, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,76 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 410,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O: 409,1.

Пример 30: 6-хлор-2-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.

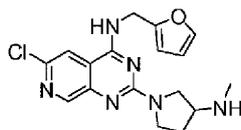


Соединение получали реакцией трет-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления Вос-защиты, описанных выше; RXН: Тиофен-2-илметанамин, 0,11 мл; t: 5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин/3-(N-Вос-N-метиламино)пирролидин,

1,02 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала трет-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 404 мг; Выход: 80%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,65 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 4,21 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,20-2,05 (м, 3H), 1,49 (с, 9H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z= 476,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 475,0.

Способ удаления Вос-защиты; трет-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (253 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); метанол (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 12 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 142 мг; Выход: 75%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,25 (т, NH), 4,91 (д, 2H), 3,89-3,65 (м, 3H), 3,53 (дд, 1H), 3,37 (квint, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z= 375,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>S: 374,1.

Пример 31: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Соединение получали реакцией трет-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления Вос-защиты, описанных выше; RXH: фуран-2-илметанамин, 97,2 мкл; t: 5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 3-(N-трет-бутоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин/3-(N-Вос-N-метиламино)пирролидин, 1,02 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала трет-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 386 мг; Выход: 83%; Чистота: 98,7% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,30 (дд, 1H), 4,86 шир.с, NH), 4,76 (д, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,19-2,05 (м, 3H), 1,49 (с, 9H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z= 459,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>: 458,2.

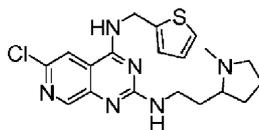
Способ удаления Вос-защиты; трет-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (230 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); метанол (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 5 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 134 мг; Выход: 90%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,61 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,2 (т, NH), 4,72 (д, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,38 (квint, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z= 359,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>6</sub>O: 358,1.

Пример 32: 6-хлор-2-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилгомопиперазин, 0,26 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,367 г; Выход: 89%; Чистота: 98,5% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,52 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,01 шир.с, 2H), 3,92 шир.с, 2H), 2,78 шир.с, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,06 шир.с, 2H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>): m/z= 389,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>6</sub>S: 388,1.

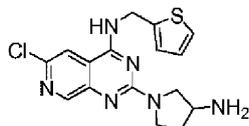
Пример 33: 6-хлор-N2-(2-(1-метилпирролидин-2-ил)этил)-N4-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 2-(2-аминоэтил)-1-метилпирролидин, 0,30 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,352 г; Выход: 87%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/MeOD 2:1), δ (ppm): 8,51 шир.с, 1H), 7,75 шир.с, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 4,92 шир.с, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,23-3,16 (м, 1H),

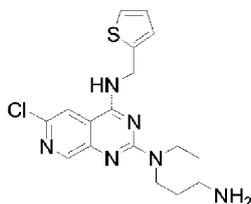
2,43 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,69-1,62 (м, 2H); LR-MS (ESI+):  $m/z=403,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{19}H_{23}ClN_6S$ : 402,1.

Пример 34: 2-(3-аминопирролин-1-ил)-6-хлор-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXН: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч;  $R^3R^2NH$ : 3-аминопирролин, 0,18 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 87:13%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,330 г; Выход: 90%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/MeOD$  2:1),  $\delta$  (ppm): 8,55 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,90 шир.с, 2H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,50 (д, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H); LR-MS (ESI+):  $m/z=361,0$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{16}H_{17}ClN_6S$ : 360,1.

Пример 35: 2-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-хлор-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



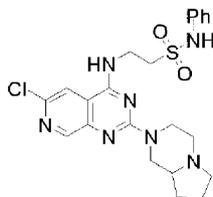
RXН: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч;  $R^3R^2NH$ : 4-Аминопиперидин, 0,23 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,167 г; Выход: 40%; Чистота: 89,8% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,81 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 4,87 (дт, 2H), 3,04 (тд, 2H), 2,97 (тт, 1H), 1,93 (дм, 1H), 1,34 (ддд, 2H); LR-MS (ESI+):  $m/z=375,0$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{17}H_{19}ClN_6S$ : 374,1.

Пример 36: 6-хлор-2-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXН: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч;  $R^3R^2NH$ : 4-метиламинопиперидин, 240 мг, 2 ммоль, 2 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,166 г; Выход: 35%; Чистота: 81,7% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,60 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,18 (т, NH), 4,96 (дт, 2H), 4,91 (д, 2H), 2,98 (тд, 2H), 2,89 (тт, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,08 (дм, 1H), 1,53 (ддд, 2H); LR-MS (ESI+):  $m/z=389,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{18}H_{21}ClN_6S$ : 388,1.

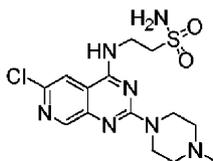
Пример 37: 2-((6-хлор-2-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч;  $R^3R^2NH$ : 1,4-диазабицикло[4.3.0]нонан, 0,27 мл, 2,1 ммоль, 2,1 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,220 г; Выход: 40%; Чистота: 88,7% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,40 (с, 1H), 7,49 шир.с, 2H), 7,25-7,11 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,06-6,98 (м, 1H), 4,73 (д, 1H), 4,55 (д, 1H), 3,94 шир.с, 2H), 3,53 шир.с, 3H), 3,41-3,11 (м, 3H), 3,02 (т, 1H), 2,60 (т, 2H), 2,04-1,79 (м, 3H), 1,73-1,54 (м, 1H); LR-MS (ESI+):  $m/z=488,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$ : 487,2.

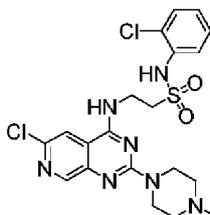
Пример 38: 6-хлор-2-(гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)-N-(2-(морфолиносulфонил)этил)пи-





RXH: 2-аминоэтан-1-сульфонамид гидрохлорид 168,0 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,262 г; Выход: 65%; Чистота: 95,5% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,48 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 3,94 (т, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,38 (т, 2H), 2,52 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 386,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 385,1.

Пример 72: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-хлорфенил)этан-1-сульфонамид.



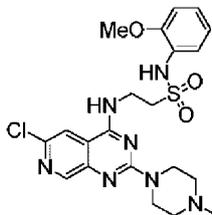
RXH: 2-амино-N-(2-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 290,0 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 88:12%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,303 г; Выход: 60,4%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-В); mp: 210,5-225,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,27 (тд, 1H), 7,12 (тд, 1H), 3,99 (т, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,61 (т, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 495,1.

Пример 73: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(o-толил)этан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-(o-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 309,0 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,297 г; Выход: 61,8%; Чистота: 98,9% (СВЭЖХ-В); mp: 226,0-229,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,50 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 3,94 (т, 2H), 3,79 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 2,39 (т, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 475,2.

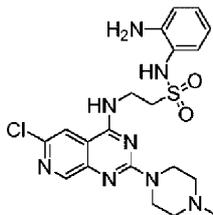
Пример 74: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(2-метоксифенил)этан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-(2-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 308,8 мг; t: 16 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества; масса: 0,306 г; Выход: 56,0%; Чистота: 90,0% (СВЭЖХ-А); mp: 208,5-213,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,46 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,83 (т, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,57 (т, 2H), 2,47 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 492,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 491,2.

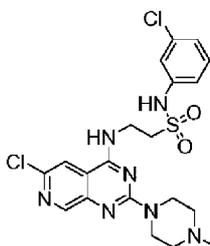
Пример 75: N-(2-аминофенил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)амино)этан-1-сульфонамид.



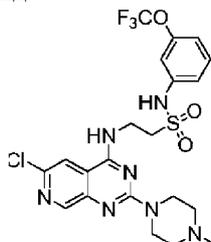
RXН: 2-амино-N-(2-аминофенил)этан-1-сульфонамид дигидрохлорид, 281,0 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (CHCl<sub>3</sub>:EtOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 57,7%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-В); mp: 223,8-232,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,26 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 3,75 (т, 2H), 3,61 (т, 4H), 3,25 (т, 2H), 2,20 (т, 4H), 2,10 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 477,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 476,2.

Пример 76: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид.



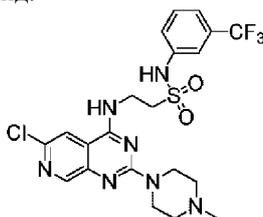
RXН: 2-амино-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 289,9 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,287 г; Выход: 56,0%; Чистота: 96,8% (СВЭЖХ-В); mp: 203,0-205,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,46 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,06-6,90 (м, 4H), 3,87 (т, 2H), 3,74 (т, 4H), 3,46 (т, 2H), 2,38 (т, 4H), 2,26 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 495,1.

Пример 77: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(3-(трифторметокси)фенил)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-(3-(трифторметокси)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 359,8 мг; t: 17 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,278 г; Выход: 47,2%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-А); mp: 185,7-189,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,45 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,15 (кв, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,83 (дт, 1H), 3,89 (т, 2H), 3,78 (т, 4H), 3,46 (т, 2H), 2,42 (т, 4H), 2,29 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 546,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 545,1.

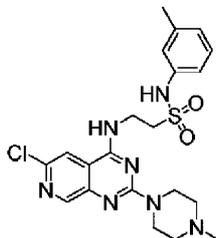
Пример 78: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 337,5 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-

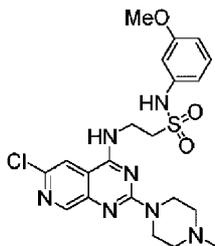
хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,495 г; Выход: 86,0%; Чистота: 92,1% (СВЭЖХ-А); mp: 211,0-213,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 4H), 7,17 (с, 1H), 6,26 (т, NH), 4,10 (кв, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,56 (т, 2H), 2,44 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 530,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 529,1.

Пример 79: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(м-толил)этан-1-сульфонамид.



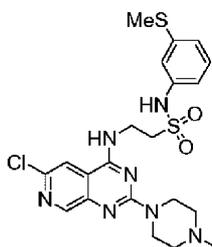
RXH: 2-амино-N-(м-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 292,5 мг; t: 13,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,338 г; Выход: 69,2%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 210,7-214,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,97-6,84 (м, 3H), 3,94 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,58 (т, 2H), 2,42 (т, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 475,2.

Пример 80: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(3-метоксифенил)этан-1-сульфонамид.



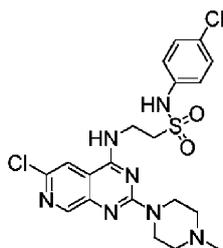
RXH: 2-амино-N-(3-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 296,7 мг; t: 4,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,254 г; Выход: 49,7%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-А); mp: 215,7-217,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,36 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,56-6,40 (м, 3H), 3,80 (т, 2H), 3,66 (т, 4H), 3,56 (с, 3H), 3,38 (т, 2H), 2,30 (т, 4H), 2,18 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 492,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 491,2.

Пример 81: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(3-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид.



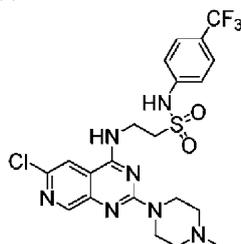
RXH: 2-амино-N-(3-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 310,6 мг; t: 16,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества; масса: 0,453 г; Выход: 82,0%; Чистота: 91,9% (СВЭЖХ-А); mp: 122,1-137,4°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,02-6,90 (м, 3H), 6,28 (т, NH), 4,07 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,55 (дд, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 508,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 507,1.

Пример 82: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид.



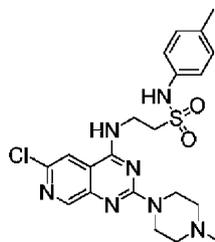
RXН: 2-амино-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 309,7 мг; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:04%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,180 г; Выход: 35,9%; Чистота: 98,8% (СВЭЖХ-А); mp: 232,1-241,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,46 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,11 (д, 2H), 3,93 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,56 (т, 2H), 2,44 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 495,1.

Пример 83: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид.



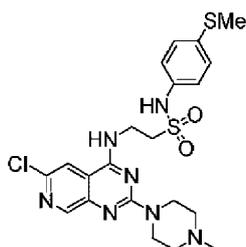
RXН: 2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 329,8 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,246 г; Выход: 43,7%; Чистота: 94,0% (СВЭЖХ-А); mp: 214,5-221,5°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,44 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 3,96 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,61 (т, 2H), 2,41 (т, 4H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 530,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 529,1.

Пример 84: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(п-толил)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-(п-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 294,8 мг; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,463 г; Выход: 92,0%; Чистота: 94,6% (СВЭЖХ-А); mp: 201,5-206,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15-7,03 (м, 4H), 4,08 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,49 (дд, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S: 475,2.

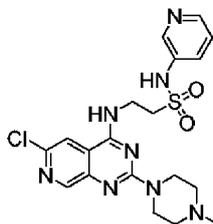
Пример 85: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(4-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-(4-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 270,5 мг; t: 17 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде

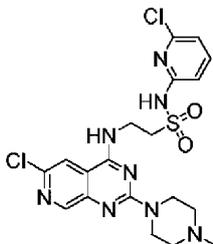
бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,248 г; Выход: 46,4%; Чистота: 95,0% (СВЭЖХ-А); mp: 228,5-233,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 4H), 3,94 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 508,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>: 507,1.

Пример 86: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид.



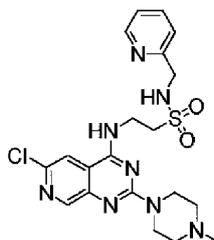
RXH: 2-амино-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 277,9 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 75:25%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,178 г; Выход: 36,3%; Чистота: 94,7% (СВЭЖХ-В); mp: 196,0-199,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,43 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,58 (ддд, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,15 (дд, 1H), 3,92 (т, 2H), 3,78 (т, 4H), 3,46 (с, 2H), 3,37 (т, NH), 2,44 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 463,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 462,1.

Пример 87: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(6-хлорпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид.



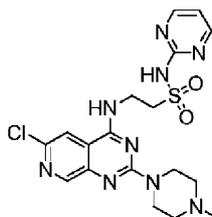
RXH: 2-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 303,0 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,440 г; Выход: 85%; Чистота: 96,0% (СВЭЖХ-В); mp: 252,6-254,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,41 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (с, NH), 7,40 (т, 1H), 6,67 (дд, 2H), 3,95 (т, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,82 (т, 4H), 3,29 (с, NH), 2,47 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 497,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 496,1.

Пример 88: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-сульфонамид.



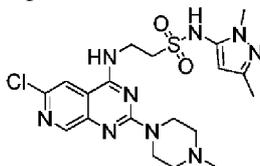
RXH: 2-амино-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 272,5 мг; t: 3,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:09%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,326 г; Выход: 67,7%; Чистота: 99,1% (СВЭЖХ-А); mp: 196,5-197,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 70:30%об./об.), δ (ppm): 8,56 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,10 (т, NH), 4,49 (с, 2H), 4,06 (т, 2H), 3,90 (т, 4H), 3,41 (т, 2H), 2,47 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 477,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 476,2.

Пример 89: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(пиримидин-2-ил)этан-1-сульфонамид.



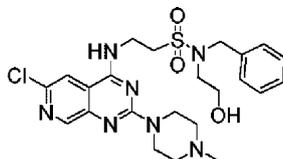
RXН: 2-амино-N-(пиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 311,5 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 90:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,109 г; Выход: 23,5%; Чистота: 99,6% (СВЭЖХ-В); mp: 256,6-263,8°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, 2H), 7,84 (с, NH), 7,66 (с, 1H), 6,81 (т, 1H), 4,06-3,93 (м, 4H), 3,90 (т, 3H), 2,56 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 464,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S: 463,1.

Пример 90: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)-N-(1,3-диметил-1H-пирозол-5-ил)этан-1-сульфонамид.



RXН: 2-амино-N-(1,3-диметил-1H-пирозол-5-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 295,2 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 75:25%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-красного твердого вещества; масса: 0,128 г; Выход: 25,0%; Чистота: 93,6% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,61 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,47 (т, NH), 5,88 (с, 1H), 4,12 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (дд, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 480,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>9</sub>O<sub>2</sub>S: 479,2.

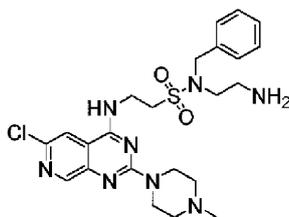
Пример 91: N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)-N-(2-гидроксиэтил)этан-1-сульфонамид.



Соединение получали реакцией N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамида (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления силлил-защиты, описанных ниже; RXН: 2-амино-N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)этан-1-сульфонамид, 391,2 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 95:05% об./об.) дала N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид в виде желтого твердого вещества; масса: 0,544 г; Выход: 83,0%; Чистота: 96,8% (СВЭЖХ-В); mp: 89,9-94,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,64 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 6,60 (т, NH), 4,50 (с, 2H), 4,07 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,73 (т, 2H), 3,37 (дд, 4H), 2,47 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,07 (с, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 634,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>SSi: 633,3.

Способ удаления силлил-защиты; В круглодонную колбу загружали N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид (217 мг, 0,342 ммоль, 1 экв.), THF (20 мл, 0,017M) и TBAF (411 мкл, 0,411 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 23°C в течение 85 мин. Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (DCM:MeOH, 85:15%об./об.). Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; масса: 24 мг; Выход: 13,2%; Чистота: 97,9% (СВЭЖХ-В); mp: 157,5-161,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,56 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 5H), 6,71 (т, NH), 4,39 (с, 2H), 4,18 (дд, 2H), 3,85 (т, 4H), 3,68 (т, 2H), 3,38 (дд, 4H), 2,41 (т, 4H), 2,28 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 520,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 519,2.

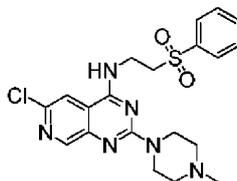
Пример 92: N-(2-аминоэтил)-N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиридин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид.



Соединение получали реакцией трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления Вос-защиты, описанных выше; RXH: трет-бутил (2-((2-амино-N-бензилэтил)сульфонамидо)этил)карбамат, 278,8 мг; t: 3 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,66 мл, 5,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 92:08%об./об.) давала трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 405 мг; Выход: 88,0%; Чистота: 99,3% (СВЭЖХ-В); mp: 86,7-92,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (м, 5H), 6,76 шир.с, NH), 4,86 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,97 (дд, 2H), 3,83 (т, 4H), 3,30-3,22 (м, 4H), 3,16 (дд, 2H), 2,40 (т, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,35 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 619,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>28</sub>H<sub>39</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S: 618,3.

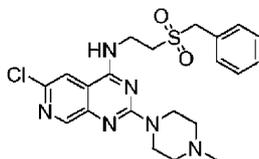
Способ удаления Вос-защиты; В μW реактор μW загружали трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамат (101 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.), метанол (2,5 мл, 0,07M) и TFA ((102 мкл, 1,312 ммоль, 8,1 экв.). Смесь гомогенизировали путем перемешивания и подвергали реакции при микроволновом облучении при 120°C в течение 45 мин (энергетическая мощность: 50 Вт). Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH, 85:15%об./об.). Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 69 мг; Выход: 80%; Чистота: 97,6% (СВЭЖХ-В); mp: 158,0-162,0°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (т, NH), 7,31-7,26 (м, 5H), 4,38 (с, 2H), 4,06 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,41 (дд, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 519,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S: 518,2.

Пример 93: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(фенилсульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



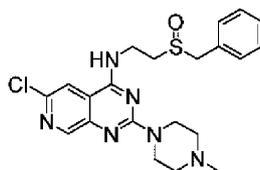
RXH: 2-(фенилсульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 258,7 мг; t: 18 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 62,0%; Чистота: 99,4% (СВЭЖХ-В); mp: 141,5-151,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,61 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,78-7,50 (м, 4H), 6,40 (т, NH), 4,07 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,51 (дд, 2H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 447,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 446,1.

Пример 94: N-(2-(бензилсульфонил)этил)-6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



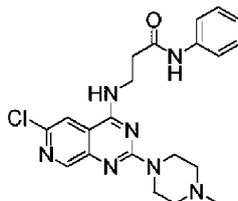
RXH: 2-(бензилсульфонил)этан-1-амин, 220,0 мг; t: 23 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединения в виде а белое твердое вещество; масса: 0,315 г; Выход: 67,7%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); mp: 217,9-221,1°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,63 (с, 1H), 7,38-7,35 (м, 5H), 7,25 (с, 1H), 6,30 (т, NH), 4,33 (с, 2H), 4,06 (дд, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,26 (дд, 2H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 461,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 460,1.

Пример 95: N-(2-(бензилсульфинил)этил)-6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



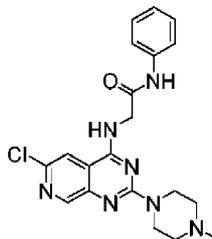
RXН: 2-(бензилсульфинил)этан-1-амин, 202,6 мг; t: 6 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,188 г; Выход: 40,8%; Чистота: 97,6% (СВЭЖХ-В); mp: 200,7-203,2°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,41-7,27 (м, 6H), 7,13 (т, NH), 4,26-4,01 (м, 4H), 3,89 (т, 4H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 445,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>OS: 444,2.

Пример 96: 3-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилпропанамид.



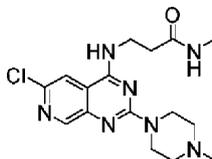
RXН: 3-амино-N-фенилпропанамид, 189,5 мг; t: 2 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,315 г; Выход: 72,7%; Чистота: 98,3% (СВЭЖХ-В); mp: 206,6-210,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 90:10%об./об.), δ (ppm): 8,53 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,10 (т, 1H), 4,02-3,88 (м, 6H), 2,79 (т, 2H), 2,56 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 426,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O: 425,2.

Пример 97: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилацетамид.



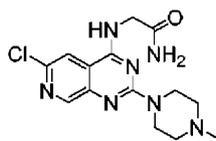
RXН: 2-амино-N-фенилацетамид гидрохлорид, 166,0 мг; t: 20 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,251 г; Выход: 56,3%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-В); mp: 257,4-268,7°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>:MeOD 90:10%об./об.), δ (ppm): 8,52 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,32 (т, 2H), 7,12 (т, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,88 (т, 4H), 2,39 (т, 4H), 2,27 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 412,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O: 411,2.

Пример 98: 3-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилпропанамид.



RXН: 3-амино-N-метилпропанамид, 107,3 мг; t: 16,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества; масса: 0,295 г; Выход: 79,0%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 227,6-235,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,43 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 3,90 (т, 4H), 3,81 (т, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,56 (т, 2H), 2,50 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 364,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>7</sub>O: 363,2.

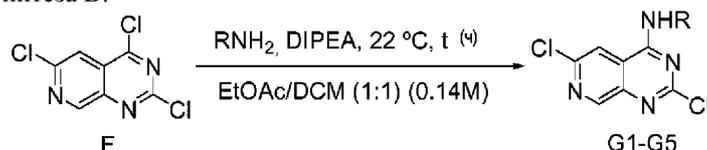
Пример 99: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид.



RXN: 2-аминоацетамид, 79,4 мг; t: 16,5 ч; R<sup>3</sup>R<sup>2</sup>NH: 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,069 г; Выход: 20,3%; Чистота: 98,6% (СВЭЖХ-А); mp: 237,1-241,8°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,52 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,47 (с, 2H(NH<sub>2</sub>)), 4,11 (с, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,35 (с, NH), 2,47 (т, 4H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 336,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>7</sub>O: 335,1.

Стадия 8: Синтез промежуточных соединений G.

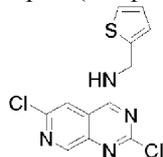
Общий способ синтеза B:



2,4,6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин (промежуточное соединение F) (936 мг, 4 ммоль, 1 экв.) суспендировали в смеси растворителей [EtOAc:DCM (1:1), 28 мл, 0,14 M] в круглодонной колбе с мешалкой в атмосфере Ar. Затем, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,04 мл, 2,9 ммоль, 2,9 экв.), смесь гомогенизировали перемешиванием в течение 5 мин. Добавляли соответствующий амин (RNH<sub>2</sub>) (4,1 ммоль, 1,025 экв.) и полученную смесь перемешивали при 22°C до полного превращения промежуточного соединения F (5-20 ч). Реакцию контролировали с помощью ТСХ (гептан:EtOAc). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желто-коричневого масла, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (гептан:EtOAc:DCM) с получением соответствующего промежуточного соединения (G1-G5).

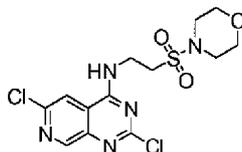
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза B, описанным выше для промежуточных соединений G.

Промежуточное соединение G1: 2,6-дихлор-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



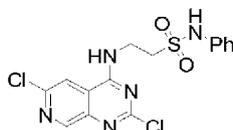
RNH<sub>2</sub>: Тиофен-2-илметанамин, 0,43 мл; t: 15 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 80:10:10%об./об.) дала промежуточное соединение G1 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,06 г; Выход: 85%; Чистота: 99,6% (СВЭЖХ-В); mp: 168,7-172,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,98 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,36 (т, NH), 5,04 (д, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 311,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S: 310,0.

Промежуточное соединение G2: 2,6-дихлор-N-(2-(морфолиносulfonyl)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RNH<sub>2</sub>: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 881,3 мг; t: 12 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 40:30:30%об./об.) дала промежуточное соединение G2 в виде желтого твердого вещества; масса: 1,22 г; Выход: 77%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); mp: 236,7-240,4°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOH), δ (ppm): 8,74 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 4,04 (т, 2H), 3,76 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 3,32 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 392,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S: 391,0.

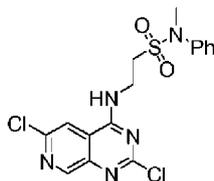
Промежуточное соединение G3: 2-((2,6-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RNH<sub>2</sub>: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 881,30 мг; t: 12 ч; Автоматизированная

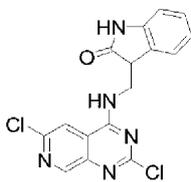
флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 70:15:15%об./об.) дала промежуточное соединение G3 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,67 г; Выход: 93%; Чистота: 88,6% (СВЭЖХ-В);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,80 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,21-7,18 (м, 5H), 7,04 (т, NH), 4,04 (т, 2H), 3,57 (т, 2H); LR-MS (ESI+):  $m/z=311,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 397,0.

Промежуточное соединение G4: 2-((2,6-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



$\text{RNH}_2$ : 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 1,144 г; t: 10 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 70:15:15%об./об.) дала промежуточное соединение G4 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,53 г; Выход: 90%; Чистота: 97,3% (СВЭЖХ-В); mp: 184,3-203,4°C;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,91 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 5H), 7,29 (т, NH), 4,03 (т, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z=412,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 411,0.

Промежуточное соединение G5: 3-(((2,6-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)метил)индолин-2-он.

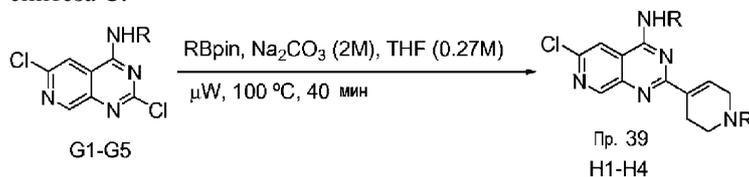


$\text{RNH}_2$ : 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 800 мг; t: 20 h. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 60:20:20%об./об.) дала промежуточное соединение G5 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,553 г; Выход: 37%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-В); mp: 202,2-206,8°C;  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,82 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,91 (т, 1H),

4,11 (дд, 2H), 3,97 (т, 1H); LR-MS (ESI+):  $m/z=360,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$ : 359,0.

Стадия 9: Синтез примера 39 и промежуточных соединений H1-H4.

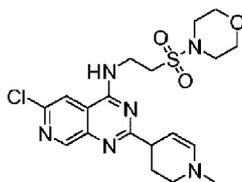
Общий способ синтеза С:



Соответствующее промежуточное соединение G (1 ммоль, 1 экв.),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (29,2 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и соответствующий пинаколовый эфир бороновой кислоты (RBpin, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) загружали в высушенный в сушильном шкафу  $\mu\text{W}$  реактор.  $\mu\text{W}$  реактор герметично закрывали перегородкой и продували атмосферой Ar (3 цикла Ar/вакуум). Добавляли безвод. THF (1,9 мл, 0,27M) и смесь перемешивали до полного растворения. Добавляли раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2M, 0,75 мл, 3 экв.) и реакционную смесь подвергали реакции при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 мин (энергетическая мощность: 150 Вт). Полную конверсию промежуточного соединения G подтверждали с помощью мониторинга ТСХ (гептан: EtOAc). Неочищенную смесь переносили в делительную воронку, добавляя EtOAc (70 мл). Органическую фазу промывали водой (3×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через слой Celite® на фильтровальной пластине. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии с получением соответствующего промежуточного соединения H1-H4 или соединения из примера 39.

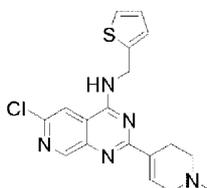
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза С, описанным выше, для примера 39 и промежуточных соединений H1-H4.

Пример 39: 6-хлор-2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(2-(морфолиносulfonyl)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



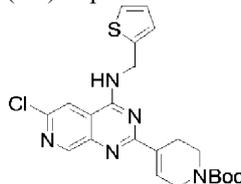
Промежуточное соединение G2: 394 мг; RВrп: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 250,4 мг. Обработка неочищенной смеси дала смесь двух соединений: ожидаемого продукта перекрестного сочетания (6-хлор-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(2-(морфолиносulfonyl)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин) и указанного в заголовке соединения, полученного в результате изомеризации исходного соединения. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc/DCM/MeOH, указанное в заголовке соединение элюировали 40:40:20%об./об.) привела к выделению указанного в заголовке соединения в качестве основного продукта, загрязненного побочным продуктом перекрестного сочетания (7,7%); масса: 0,417 г; Выход: 50%; Чистота: 90,1% (СВЭЖХ-В); желтое твердое вещество; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,84 (с, 1H), 6,16 (т, 1H), 6,03-5,93 (м, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,94 (д, 1H), 4,88 (т, 2H), 4,16 (т, 4H), 4,15 (т, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,34 (дд, 4H), 2,86-2,71 (м, 1H), 2,31 (дт, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 454,0 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S: 453,0.

Промежуточное соединение H1: 6-хлор-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



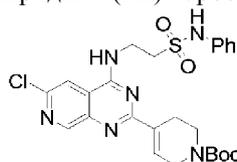
Промежуточное соединение G1: 311 мг; RВrп: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 250,4 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала промежуточное соединение H1 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,126 г; Выход: 30%; Чистота: 89,1% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,90 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,04-7,36 (м, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 5,04 (д, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 2H), 2,47 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 372,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>ClN<sub>5</sub>S: 371,1.

Промежуточное соединение H2: трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.



Промежуточное соединение G1: 311 мг; RВrп: пинаколовый эфир N-Вос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 78:22%об./об.) дала промежуточное соединение H2 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,185 г; Выход: 79%; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 9,00 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 шир.с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,21 (т, NH), 5,03 (д, 2H), 4,21 (дд, 2H), 3,66 (т, 2H), 2,82 (шир.т, 2H), 1,50 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 458,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S: 457,1.

Промежуточное соединение H3: трет-бутил 4-(6-хлор-4-((2-(N-фенилсульфамоил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.



Промежуточное соединение G3: 448 мг; RВrп: пинаколовый эфир N-Вос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 65:35%об./об.) дала промежуточное соединение H3 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,465 г; Выход: 83%; Чистота: 97,3% (СВЭЖХ-В); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,87 (с, 1H), 7,56 шир.с, 1H), 7,44 шир.с, 1H), 7,33-7,12 (м, 5H), 6,82 (т, NH), 4,14 (шир.т, 4H), 3,61 (шир.т,

4Н), 2,70 (шир.т, 2Н), 1,50 (с, 9Н); LR-MS (ESI+):  $m/z=545,2$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{25}H_{29}ClN_6O_4S$ : 544,2.

Промежуточное соединение Н4: трет-бутил 4-(6-хлор-4-((2-(N-метил-N-фенилсульфамоил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилат.

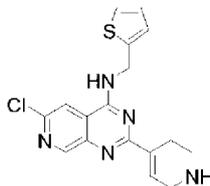


Промежуточное соединение G4: 422 мг; RВrin: пинаколовый эфир N-Вос-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала промежуточное соединение Н4 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,442 г; Выход: 79%; Чистота: 99,9% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,93 (с, 1Н), 7,65 7,64-7,09 (м, 6Н), 4,17-4,09 (м, 4Н), 3,63 (т, 2Н), 3,47 (т, 2Н), 3,36 (с, 3Н), 2,81-2,67 (м, 2Н), 1,51 (с, 9Н); LR-MS (ESI+):  $m/z=559,2$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{26}H_{31}ClN_6O_4S$ : 558,2.

Стадия 10: Синтез примеров 40-41.

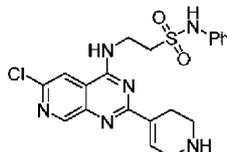
Следующие соединения получали после способа удаления Вос-защиты, описанного выше для примеров 1-38.

Пример 40: 6-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Промежуточное соединение Н2: (233 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); MeOH (5 мл, 0,1М); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 17 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 186 мг; Выход: 99%; Чистота: 94,9% (СВЭЖХ-В), mp: 248°C (расщепление);  $^1H$ -ЯМР (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,90 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 7,43 шир.с, 1Н), 7,18 (дд, 1Н), 7,07 (дд, 1Н), 6,94 (дд, 1Н), 4,99 (д, 2Н), 3,61 (дд, 2Н), 3,09 (т, 2Н), 2,76-2,68 (м, 2Н); LR-MS (ESI+):  $m/z=359,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{17}H_{16}ClN_5S$ : 358,0.

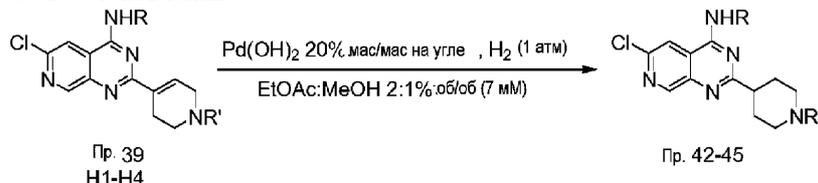
Пример 41: 2-((6-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



Промежуточное соединение Н3: (279,7 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); MeOH (5 мл, 0,1М); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 17 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 239 мг; Выход: 98%; Чистота: 91,0% (СВЭЖХ-А), mp: 243,0-247,3°C;  $^1H$ -ЯМР (MeOD),  $\delta$  (ppm): 9,21 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,43-7,39 (м, 1Н), 7,33-7,20 (м, 5Н), 7,13-7,06 (м, 1Н), 4,26 (т, 2Н), 4,11 (дд, 2Н), 3,68 (т, 2Н), 3,54 (т, 2Н), 3,04-2,96 (м, 2Н); LR-MS (ESI+):  $m/z=445,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{20}H_{21}ClN_6O_2S$ : 444,1.

Стадия 11: Синтез примеров 42-45.

Общий способ восстановления:

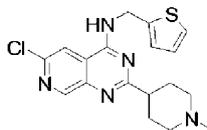


В высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе на 250 мл соответствующее соединение (пример 39 или промежуточное соединение Н1-Н4) (0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси растворителей [EtOAc (46 мл) и MeOH (23 мл, качество ВЭЖХ)] в атмосфере Ar. Добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> 20% мас./мас. на угле (70,8 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и выполняли три цикла H<sub>2</sub>/вакуум для удаления остаточных газов из растворителей. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в атмосфере H<sub>2</sub>. Реакцию контролировали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH) до достижения полной конверсии. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой Celite® на фильтровальной пластине и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии, получая соответ-

вующие соединения (примеры 42-45).

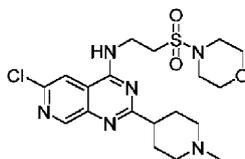
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом восстановления, описанным выше для примеров 42-45.

Пример 42: 6-хлор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



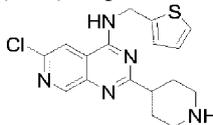
Промежуточное соединение Н1: 208 мг. Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода:MeOH, элюирование продукта 20:80%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,132 г; Выход: 65%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,00 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,02 (т, NH), 5,04 (д, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17-1,98 (м, 6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 374,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расщ. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ClN}_5\text{S}$ : 373,1.

Пример 43: 6-хлор-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



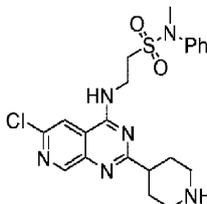
Пример 39: 252 мг. Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,414 г; Выход: 55%; Чистота: 60,4% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,13 (т, 4H), 3,77 (т, 2H), 3,32 (дд, 4H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 6H), 2,43 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 455,0$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расщ. для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{ClN}_6\text{O}_3\text{S}$ : 454,1.

Пример 44: 6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Промежуточное соединение Н2: 189 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование 89:11%об./об.) дала трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 205 мг; Выход: 74%; Чистота: 82,9% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,19 (т, 1H), 5,04 (д, 2H), 4,22 (дд, 2H), 3,66 (т, 1H), 3,05-2,76 (м, 3H), 2,10-1,84 (м, 3H), 1,48 (с, 9H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 460,2$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расщ. для  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$ : 459,1. Это соединение (205 мг, 0,37 ммоль) подвергли реакции согласно способу удаления Вос-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 92 мг; Выход: 69%; Чистота: 100% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  (MeOD),  $\delta$  (ppm): 8,92 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,92 (дд, 1H), 5,12 (д, 2H), 3,59-3,40 (м, 4H), 3,31-3,09 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 1H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 360,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , расщ. для  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_5\text{S}$ : 359,1

Пример 45: 2-((6-хлор-2-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



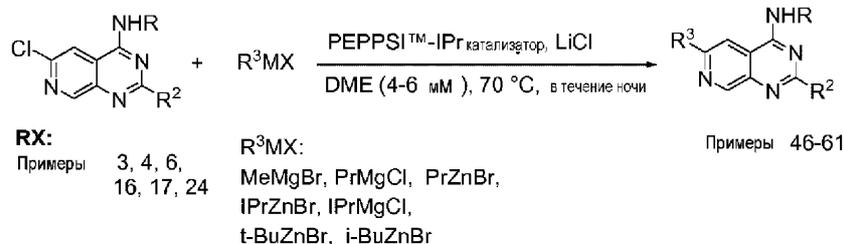
Промежуточное соединение Н4: 280 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 10:90% об./об.) дала трет-бутил 4-(6-хлор-4-((2-(N-метил-N-фенилсульфамойл)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 238 мг; Выход: 85%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,96 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 5H), 4,27-4,04 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,96-2,65 (м, 4H), 2,00-1,63 (м, 4H), 1,47 (с, 9H); Это соединение (238 мг, 0,43 ммоль) подвергли реакции согласно способу удаления Вос-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 152 мг; Выход: 75%; Чистота: 97,7%

(СВЭЖХ-А);  $^1\text{H}$ -ЯМР (MeOD),  $\delta$  (ppm): 9,14 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,57-7,17 (м, 5H), 4,37-4,16 (м, 2H), 3,76-3,58 (м, 1H), 3,62 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 2H), 2,54-2,10 (м, 4H); LR-MS (ESI+):  $m/z=461,2$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_6\text{O}_2\text{S}$ : 460,1.

Стадия 12: Синтез примеров 46-61.

Общий способ синтеза D.

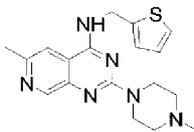
Общий способ дегалогенирования, описанный в настоящем изобретении, адаптировали из способов, извлеченных из протоколов, описанных на следующих вебсайтах -PEPPSI™ CATALYST: Веб-сайт: [www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al\\_peppsi\\_activation\\_guide.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al_peppsi_activation_guide.pdf) (загруженных в 2018/07/20) PEPPSI™ activation guide: Веб-сайт: [https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al\\_peppsi\\_activation\\_guide.pdf](https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al_peppsi_activation_guide.pdf)



В высушенный в сушильном шкафу сосуд Шленка загружали мешалку, PEPPSI™-IPr (7 мг, 2 моль%) и LiCl (69 мг, 1,6 ммоль, 3,2 экв.) в атмосфере Ar и герметично закрывали перегородкой. Добавляли DME (0,8 мл, свежее высушенное над молекулярными ситами 4Å, активированное в сушильном шкафу сосуде Шленка, нагревание при 650°C в вакууме (<1 мм рт. Ст.) непосредственно перед использованием) и суспензию перемешивали до растворения PEPPSI-IPr. По истечении этого времени добавляли галоидорганическое соединение (RX, 0,5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали до полного растворения RX. В некоторых случаях для растворения RX необходимо было добавление дополнительного DME 0,2-0,4 мл. После получения гомогенного раствора металлоорганическое соединение (R<sup>3</sup>MX, 0,8 ммоль, 1,6 экв.) добавляли по каплям через шприц в атмосфере Ar. Реакционная смесь приобрела оранжево-коричневый цвет, что указывало на эффективную активацию катализатора. Перегородку заменяли стеклянным краном с завинчивающейся крышкой в атмосфере Ar и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали остыть до 22°C и добавляли 10 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, чтобы погасить непрореагировавшие металлоорганические (R<sup>3</sup>MX) частицы. Смесь переносили в делительную воронку с 80 мл EtOAc и 20 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и и отфильтровывали через слой Celite®. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая желтое масло, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-колонки (EtOAc:MeOH), получая соответствующий продукт (примеры 46-61).

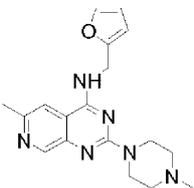
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза D, описанным выше, для примеров 46-61.

Пример 46: 6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



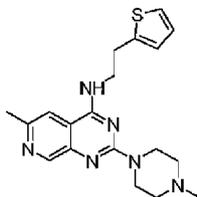
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг; R<sup>3</sup>MX: метилмагний бромид (3M в Et<sub>2</sub>O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 93:7%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,104 г; Выход: 56%; Чистота: 96,7% (СВЭЖХ-А), желтое твердое вещество; mp: 214,0-217,0°C;  $^1\text{H}$ -ЯМР (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 8,80 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,36 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 3,97 (т, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+):  $m/z=355,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S}$ : 354,1.

Пример 47: N-(фуран-2-илметил)-6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



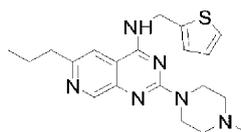
RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг; R<sup>3</sup>MX: метилмагний бромид (3M в Et<sub>2</sub>O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,080 г; Выход: 45%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,80 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,011 (с, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 5,97 (т, NH), 4,77 (д, 2H), 3,95 (т, 4H), 3,42 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 339,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O: 338,1.

Пример 48: 6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



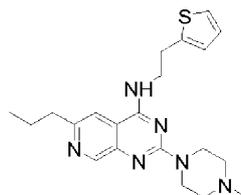
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Пример 6), 194 мг; R<sup>3</sup>MX: метилмагний бромид (3M в Et<sub>2</sub>O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,161 г; Выход: 82%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-А), желтое твердое вещество; mp: 171,1-176,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,80 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,92 (дд, NH), 3,95 (т, 4H), 3,86 (дд, 2H), 3,23 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S: 368,1.

Пример 49: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-пропил-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг; R<sup>3</sup>MX: n-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,185 г; Выход: 97%; Чистота: 95,1% (СВЭЖХ-А); mp: 54,4-62,3°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,83 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,17 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,99 (т, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,79-1,66 (м, 2H), 0,92 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 383,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>S: 382,2.

Пример 50: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-пропил-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 6), 194 мг; R<sup>3</sup>MX: n-пропилмагний хлорид (2M в Et<sub>2</sub>O), 0,4 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,023 г; Выход: 12%; Чистота: 95,4% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,83 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,78 (т, NH), 3,96 (т, 4H), 3,87 (дд, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,79-1,71 (м, 2H), 0,95 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 397,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>S: 396,2.

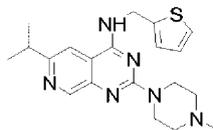
Пример 51: N-(фуран-2-илметил)-6-изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг; R<sup>3</sup>MX: изо-пропилцинк хлорид (1M в MeTHF), 0,8 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3% об./об.) дала указанное в заго-

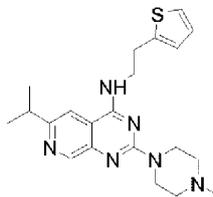
ловке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,030 г; Выход: 13%; Чистота: 95,4% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,85 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 5,83 (т, NH), 4,79 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 3,09 (септ, 1H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,32 (д, 6H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 367,2$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ : 366,2.

Пример 52: 6-изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



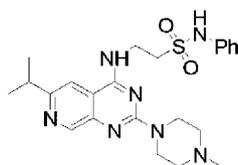
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг;  $\text{R}^3\text{MX}$ : изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,177 г; Выход: 93%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,84 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,47 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,05 (септ, 1H), 2,50 (т, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,27 (д, 6H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 383,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{S}$ : 382,2.

Пример 53: 6-изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



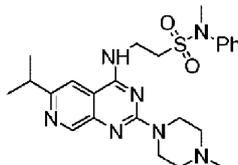
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 6), 194 мг;  $\text{R}^3\text{MX}$ : изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,164 г; Выход: 79%; Чистота: 95,0% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,83 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,36 (т, NH), 3,97 (т, 4H), 3,85 (дд, 2H), 3,06 (септ, 1H), 2,53 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,28 (д, 6H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 397,1$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{S}$ : 396,2.

Пример 54: 2-((6-изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RX: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид (пример 16), 231 мг;  $\text{R}^3\text{MX}$ : изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,131 г; Выход: 68%; Чистота: 95,7% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,79 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,21-7,07 (м, 5H), 6,74 (т, NH), 4,03 (дд, 2H), 3,84 (т, 4H), 3,54 (т, 2H), 3,05 (септ, 1H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,27 (д, 6H); LR-MS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z = 470,2$  Да  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , рассч. для  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_7\text{O}_2\text{S}$ : 469,2.

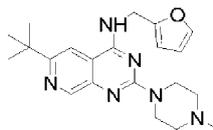
Пример 55: 2-((6-изопропил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RX: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид (пример 17), 238 мг;  $\text{R}^3\text{MX}$ : изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,0616 г; Выход: 57%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А);  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,84 (с, 1H), 7,37-7,35 (м, 5H), 7,01 (с, 1H), 6,27 (т, NH), 4,09 (дд, 2H), 3,90 (т, 4H), 3,39 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,10 (септ, 1H), 2,50 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,32 (д,

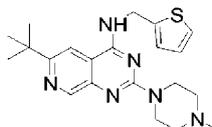
6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 484,3$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{24}H_{33}N_7O_2S$ : 483,2.

Пример 56: 6-(трет-бутил)-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



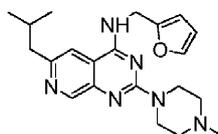
RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг;  $R^3MX$ : трет-бутилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,036 г; Выход: 16%; Чистота: 85,5% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,14 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,79 (т, NH), 4,76 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,50 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,61 (с 9H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 381,2$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{21}H_{28}N_6O$ : 380,2.

Пример 57: 6-(трет-бутил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



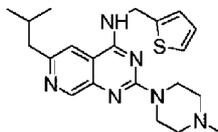
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг;  $R^3MX$ : трет-бутилцинк бромид (0,5M in THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла; масса: 0,006 г; Выход: 2%; Чистота: 74% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,14 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 5,82 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 4,00 (т, 4H), 2,54 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,61 (с 9H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 397,3$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{21}H_{28}N_6S$ : 396,2.

Пример 58: N-(фуран-2-илметил)-6-изобутил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



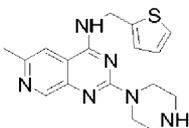
RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг;  $R^3MX$ : изо-бутилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 94:6%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла; масса: 0,089 г; Выход: 35%; Чистота: 90,7% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,77 (с, 1H), 7,33 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,29 (дд, 1H), 6,25 (дд, 1H), 5,88 (т, NH), 4,70 (д, 2H), 3,89 (т, 4H), 2,58 (д, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,04 (м, 1H), 0,83 (д, 6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 381,2$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{21}H_{28}N_6O$ : 380,2.

Пример 59: 6-изобутил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг;  $R^3MX$ : изо-бутилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,0198 г; Выход: 9%; Чистота: 88,1% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 8,85 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01-6,98 (м, 2H), 5,84 (т, NH), 4,97 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,65 (д, 2H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,17-2,06 (м, 1H), 0,91 (д, 6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 397,3$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{21}H_{28}N_6S$ : 396,2.

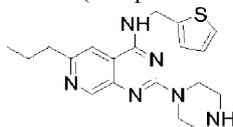
Пример 60: 6-метил-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Соединение получали взаимодействием 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пи-

ридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (пример 24) (0,414 г, 1 ммоль, 1 экв.) с ди-трет-бутилдикарбонатом (241 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в трет-бутаноле (0,7 мл, 0,7М) при 50°C в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывали горячей водой (6×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества; масса: 0,404 г; Выход: 78%; Чистота: 89% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт использовали без дополнительной очистки в качестве реагента RX в общем способе синтеза D; RX: трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат, 231 мг; R<sup>3</sup>MX: метилмагний бромид (3М в Et<sub>2</sub>O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Обработка реакционной смеси дала трет-бутил 4-(6-метил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат с высокой чистотой 87% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт без дополнительной очистки подвергли реакции в соответствии со способом удаления Вос-защиты, описанным выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 0,148 г; Выход: 82,0%; Чистота: 88,2% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,62 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 4,93 (д, 2H), 4,0 (т, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,57 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 341,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>S: 340,2.

Пример 61: 2-(пиперазин-1-ил)-6-пропил-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



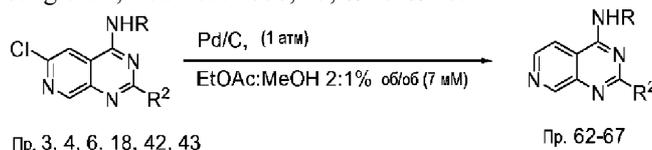
Соединение получали взаимодействием 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (пример 24) (0,414 г, 1 ммоль, 1 экв.) ди-трет-бутилдикарбоната (241 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в трет-бутаноле (0,7 мл, 0,7М) при 50°C в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывали горячей водой (6×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества; масса: 0,329 г; Выход: 65%; Чистота: 91% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт использовали без дополнительной очистки в качестве реагента RX в общем способе синтеза D; RX: трет-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат, 232 мг; R<sup>3</sup>MX: n-пропилцинк бромид (0,5М в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (элюирование продукта EtOAc с 100%об./об.) давала трет-бутил 4-(6-пропил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 0,087 г; Выход: 36%; Чистота: 96,3% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,84 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,13 (т, NH), 4,96 (д, 2H), 3,93 (т, 4H), 3,52 (т, 4H), 2,76 (т, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 0,93 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 469,3 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S: 468,2.

Трет-бутил 4-(6-пропил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (87 мг, 0,18 ммоль) подвергли реакции согласно способу удаления Вос-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 0,068 г; Выход: 95,0%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А); mp: 70,1-81,6°C; <sup>1</sup>H-ЯМР (MeOD), δ (ppm): 8,64 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,25 (ддд, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,92 (д, 2H), 3,92 (т, 4H), 2,89 (т, 4H), 2,78 (т, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 0,98 (т, 3H); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,83 (с, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,10 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,76 (т, 2H), 2,50 (т, NH), 1,80-1,68 (м, 2H), 0,93 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, рассч. для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>S: 368,2.

Стадия 13: Синтез примеров 62-67.

Общий способ дегалогенирования.

Общий способ дегалогенирования, описанный в настоящем изобретении, был адаптированным способом, опубликованным Jang et al., Tet. Lett. 2006, 47, 8917-8920.

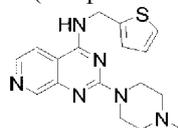


В высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе на 250 мл соответствующее соединение (пример 3, 4, 6, 18, 42 или 43) (0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси растворителей [EtOAc (46 мл) и MeOH (23 мл, качество ВЭЖХ)] в атмосфере Ar. Добавляли Pd/C 10%мас./мас. (26 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и выполняли три цикла H<sub>2</sub>/вакуум для удаления остаточных газов из растворителей. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в атмосфере H<sub>2</sub>. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ

(EtOAc:MeOH 90:10%об./об.). Когда достигалась полная конверсия (1-3 дня), реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® на фильтровальной пластине и растворители удаляли при пониженном давлении, получая желтое масло, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH) с получением примеров (62-67).

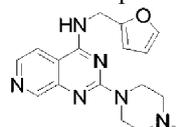
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом дегалогенирования, описанным выше, для примеров 62-67.

Пример 62: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



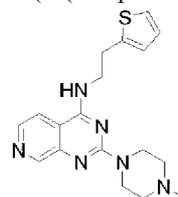
Пример 3 (187 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 113 мг; Выход: 60%; Чистота: 90,2% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,86 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,18 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 4,0 (т, 4H), 2,54 (т, 3H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 341,2 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>S: 340,2.

Пример 63: N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



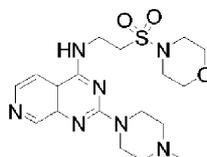
Пример 4 (179 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 129 мг; Выход: 67%; Чистота: 83,9% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,86 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,34 (дт, 2H), 6,03 (т, NH), 4,78 (д, 2H), 3,99 (т, 4H), 2,53 (т, 4H), 2,38 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 325,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O: 324,1.

Пример 64: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



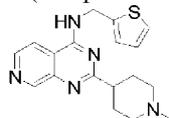
Пример 6 (194 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 111,2 мг; Выход: 62%; Чистота: 98,8% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,86 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,87 (дд, 1H), 5,75 (т, NH), 3,98 (т, 4H), 3,88 (кв, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 355,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>S: 354,2.

Пример 65: 2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Пример 18 (228 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 160 мг; Выход: 72%; Чистота: 94,6% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 8,71 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 4,04 (дд, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,73 (дд, 4H), 3,45 (дд, 2H), 3,27 (дд, 4H), 2,55 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 422,1 Да [M+H]<sup>+</sup>, расщ. для C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S: 421,2.

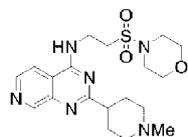
Пример 66: 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Пример 42 (187 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода/MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 124 мг; Выход: 68%; Чистота: 93,2% (СВЭЖХ-А); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>), δ

(ppm): 9,21 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,22 (т, NH), 5,05 (д, 2H), 3,26-3,14 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40-2,14 (м, 6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 340,2$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{18}H_{20}N_5S$ : 339,5.

Пример 67: 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(2-(морфолиносulфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Пример 43 (227 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода/MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,181 г; Выход: 25%; Чистота: 58% (СВЭЖХ-А);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 9,10 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,13 (т, 4H), 3,77 (т, 2H), 3,33 (дд, 4H), 3,06-2,98 (м, 2H), 2,95-2,81 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,38-2,14 (м, 6H); LR-MS (ESI+):  $m/z = 421,1$  Да  $[M+H]^+$ , расщ. для  $C_{19}H_{28}N_6O_3S$ : 420,1.

Биологические анализы.

Анализ связывания  $H_4$ .

Материалы.

JNJ777120, иметит, тиоперамид, гистамин и химические реактивы, такие как трис-HCl и EDTA, поставляли Sigma-Aldrich, VUF10947 синтезировали в учреждениях FAES FARMA (Lamiako-Leioa, Испания), JNJ10191584 приобретали у Tocris Bioscience, мультиэкранные микропланшеты (MSFBN6B50) приобретали у Merck Millipore, сцинтилляционная жидкость (Microscint 20), человеческие  $H_4$  мембраны (ES-393-M400UA) и  $^3H$ -гистамин (NET 732) поставлял PerkinElmer.

Способы.

Сродство к гистаминовому  $H_4$ -рецептору определяли с помощью анализа связывания  $H_4$ :

Использовали мембраны из клеток CHO-K1, трансфицированных человеческим  $H_4$ -рецептором, и микропланшеты 96-луночного формата.

Для исследований конкуренции клеточные мембраны гомогенизировали в Tris-HCl 50 mM, EDTA 5 mM, pH 7,4 и добавляли в микропланшет в концентрации приблизительно 15 мкг/луночку. Суспензии мембран инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 15 мин при 25°C, и реакцию связывания инициировали добавлением специфического радиолиганда  $H_4$  [ $^3H$ ] гистамина в конечной концентрации 5-8 нМ ( $K_D = 11,1$  нМ;  $V_{max} = 4,13$  ммоль/мг белка). Неспецифическое связывание определяли с использованием 10 мкМ немеченого гистамина, и общий инкубационный объем составлял 275 мкл на луночку.

Инкубацию осуществляли при осторожном перемешивании при 25°C в течение 60 мин и завершали быстрой вакуумной фильтрацией с использованием предварительно пропитанных фильтров (0,5% полиэтиленимин). После десяти быстрых промывок холодным промывочным буфером (50 mM Tris-HCl буфер) фильтровальные пластины сушили при комнатной температуре в течение 30 мин.

Наконец, на весь микропланшет добавляли сцинтилляционную жидкость (Microscint 20), для измерения радиоактивности, удерживаемой на фильтрах, с использованием специального сцинтилляционного счетчика (Top Count- NXT). Анализ кривой и значения  $IC_{50}$  определяли с помощью программы Grap Pad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA).

Тестируемые соединения первоначально оценивали при одной концентрации (1 мкМ), а затем, если наблюдалось значительное смещение ( $> 40\%$ ), строили кривую "концентрация-эффект". Каждую тестовую концентрацию измеряли в трех повторах.

В качестве эталонных соединений использовали JNJ777120, JNJ10191584, иметит, тиоперамид и VUF-10497.

Анализ связывания  $H_1$ .

Материалы.

Цетиризин и пириламид поставляли Sigma-Aldrich, биластин синтезировали в учреждениях FAES FARMA (Lamiako-Leioa, Spain), химические реагенты, такие как  $Na_2HPO_4$ ,  $KH_2PO_4$  или поливинилпирролидон, а также мультиэкранные микропланшеты (MSFBN6B50) приобретали у Merck Millipore, сцинтилляционная жидкость (Microscint 20), человеческие  $H_1$  мембраны (ES-390-M400UA) и  $^3H$ -пириламид (NET 594) поставляли PerkinElmer.

Способы.

Сродство к гистаминовому  $H_1$ -рецептору определяли с помощью анализа связывания  $H_1$ .

Использовали мембраны из клеток CHO-K1, трансфицированных человеческим  $H_1$ -рецептором, и микропланшеты 96-луночного формата.

Для исследований конкуренции клеточные мембраны гомогенизировали в 50 mM фосфатном буфере ( $Na_2HPO_4$  и  $KH_2PO_4$ , смешанные до pH 7,4 при 25°C) и добавляли в микропланшет в концентрации приблизительно 5 мкг/луночку. Суспензии мембран инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 15 мин при 25°C, и реакцию связывания инициировали добавлением специфического радиолиганда

H<sub>1</sub> [<sup>3</sup>H] пирамида в конечной концентрации 0,75 нМ (K<sub>D</sub>=1,9 нМ; V<sub>max</sub>=16,1 пмоль/мг белка). Неспецифическое связывание определяли с использованием 10 мкМ немеченого пирамида, и общий инкубационный объем составлял 275 мкл на лунку.

Инкубацию осуществляли при осторожном перемешивании при 25°C в течение 60 мин и завершали быстрой вакуумной фильтрацией с использованием предварительно пропитанных фильтров (5% поливинилпирролидон). После десяти быстрых промывок холодным промывочным буфером (50 мМ фосфатный буфер) фильтровальные пластины сушили при комнатной температуре в течение 30 мин.

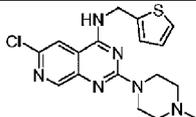
Наконец, на весь микропланшет добавляли сцинтилляционную жидкость (Microscint 20), для измерения радиоактивности, удерживаемой на фильтрах, с использованием специального сцинтилляционного счетчика (Top Count- NXT). Анализ кривой и значения IC<sub>50</sub> определяли с помощью программы Grap Pad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA).

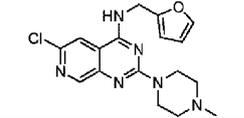
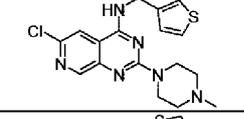
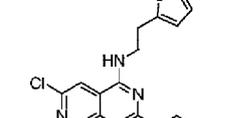
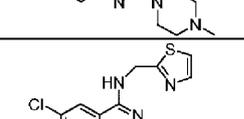
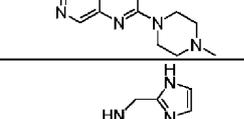
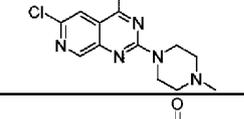
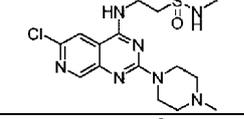
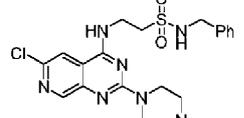
Тестируемые соединения первоначально оценивали при одной концентрации (1 мкМ), а затем, если наблюдалось значительное смещение (>40%), строили кривую "концентрация-эффект". Каждую тестовую концентрацию измеряли в трех повторах.

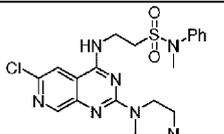
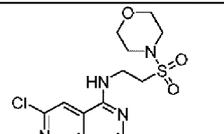
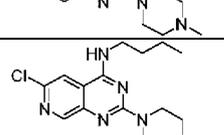
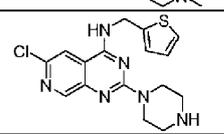
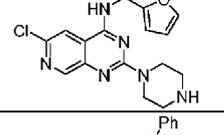
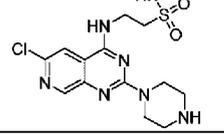
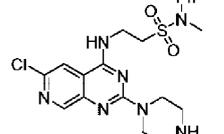
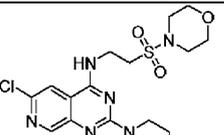
В качестве эталонных соединений использовали пирамин, цетиризин и биластин.

Таблица 1

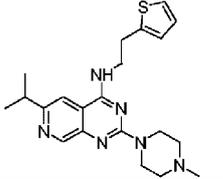
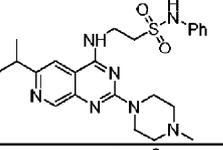
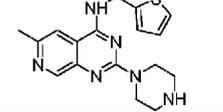
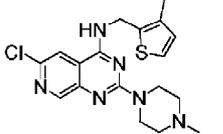
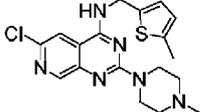
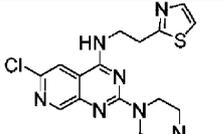
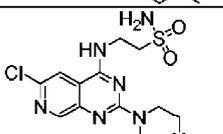
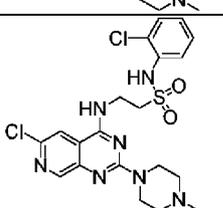
Сродство к гистаминовому H<sub>4</sub>- и H<sub>1</sub>-рецептору для соединений по изобретению

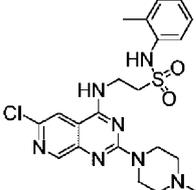
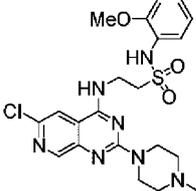
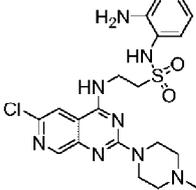
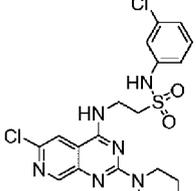
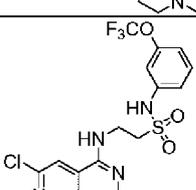
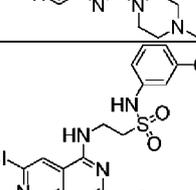
Пример	Структура	КЛАСС АКТИВНОСТИ hH <sub>4</sub> R	КЛАСС АКТИВНОСТИ hH <sub>1</sub> R
3		A	B

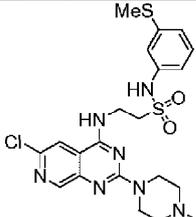
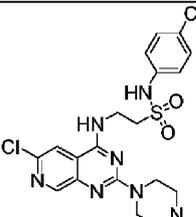
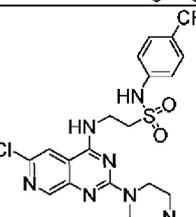
4		A	B
5		B	B
6		B	-
7		B	-
8		B	-
14		A	-
15		A	-
16		A	-

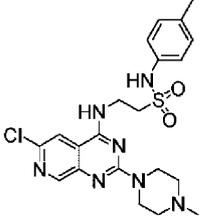
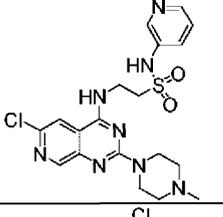
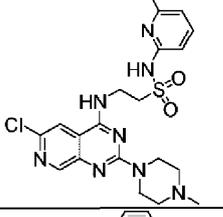
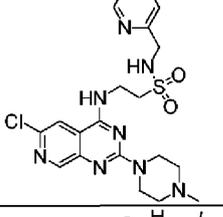
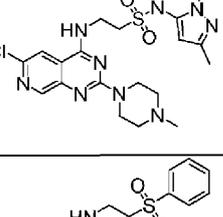
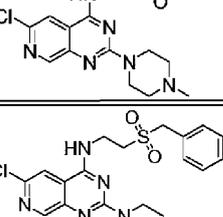
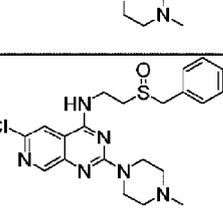
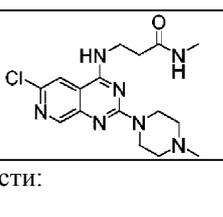
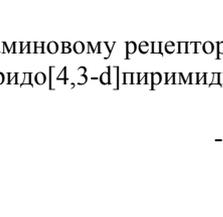
17		A	B
18		A	-
22		B	-
24		A	B
25		B	B
26		A	-
27		A	-
28		A	-

37		A	-
38		A	-
41		A	-
46		B	-
49		B	B
50		B	-
51		B	-
52		A	-

53		B	-
54		A	B
60		B	B
68		B	B
69		B	B
70		B	-
71		A	-
72		A	B

73		A	-
74		A	B
75		B	-
76		A	-
77		B	-
78		A	-

79		A	-
80		A	-
81		A	-
82		A	-
83		B	-

84		A	-
86		A	-
87		B	-
88		A	-
90		B	-
93		A	B
94		A	B
95		A	B
98		B	-

Диапазон классов активности:

A:  $K_i < 100$  нМ

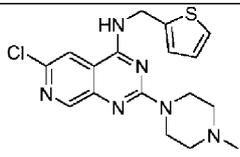
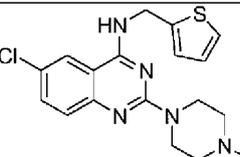
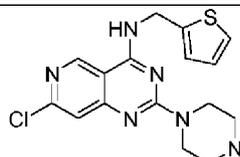
B:  $K_i < 1000$  нМ

Наконец, средство к гистаминовому рецептору  $H_4$  соединения в примере 3 сравнивали с соответствующим хиназолином 3Q и пиридо[4,3-d]пиримидин изомером 3P путем исследований связывания с ре-

цептором H<sub>4</sub> с использованием того же протокола, который описан выше. Значения K<sub>i</sub>, % ингибирования и IC<sub>50</sub> показаны в табл. 2.

Таблица 2

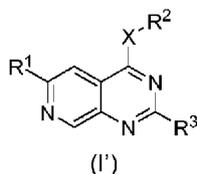
Сродство к гистаминовому H<sub>4</sub>-рецептору для сравнительных соединений

Соединение	K <sub>i</sub> (нМ)	% инг.	IC <sub>50</sub> (нМ)
 Пр. 3	0,75	94	1,74
 3Q	7,6	-	-
 3P	339,8	68	889

Как показано выше, соединения формулы (I) по изобретению обеспечивают улучшенное сродство к человеческому H<sub>4</sub>-гистаминовому рецептору по сравнению с соединениями соответствующего хиназолина и изомерных соединений.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I')



где

R<sup>1</sup> выбран из водорода; галогена; C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>; где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила; OR<sup>4</sup>; SR<sup>4</sup>; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

X выбран из -O- и -NH-;

R<sup>2</sup> выбран из:

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного:

C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

C<sub>6-10</sub>арилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и

5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>; и

SO(=NH)NHR<sup>17</sup>, где R<sup>17</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

C<sub>3-7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

C<sub>6-10</sub>арила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом; и

(C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> выбран из:

5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>f</sub>, -C(O)N(R<sub>g</sub>)(R<sub>h</sub>) или -OC(O)R<sub>i</sub>; где R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, и

NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, где R<sup>18</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, и R<sup>19</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом, или 5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом; и

где термины 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил относятся к кольцам, которые состоят из атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

при условии, что соединение формулы (I') не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином.

2. Соединение по п.1, где R<sup>1</sup> выбран из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, где R<sup>2</sup> выбран из:

C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного:

C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом,

C<sub>6-10</sub>арилом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом,

5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом,

5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом,

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила; и

SO(=NH)NHR<sup>17</sup>, где R<sup>17</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

C<sub>3-7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом;

C<sub>6-10</sub>арила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом; и

(C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R<sup>2</sup> выбран из:

C<sub>1-3</sub>алкила, необязательно замещенного:

C<sub>3-7</sub>циклоалкилом,

C<sub>6-10</sub>арилом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом,

5-10-членным гетероариллом, необязательно замещенным галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом;

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом или галогеном;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом или галогеном;

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub>, независимо выбра-

ны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; и

SO(=NH)NHR<sup>17</sup>, где R<sup>17</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>ариллом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

C<sub>3-7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом;

C<sub>6-10</sub>арила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом; и

(C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-3</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где X-R<sup>2</sup> представляет собой группу формулы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>,

где:

n выбран из 1, 2 и 3;

R<sup>15</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) или -OR<sub>c</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>16</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>ариллом, 5-10-членным гетероариллом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, или -SR<sub>d</sub>, где R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> и R<sub>d</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где X-R<sup>2</sup> представляет собой группа формулы -NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z,

где:

n выбран из 1, 2 и 3;

Z выбран из 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном или C<sub>1-6</sub>алкилом.

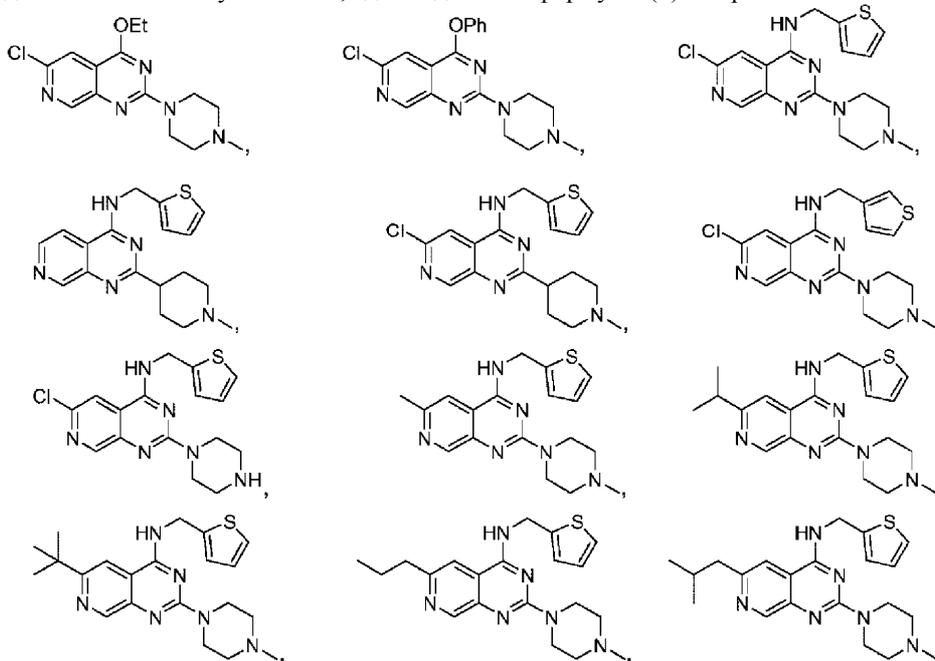
7. Соединение по любому из пп.1-6, где R<sup>3</sup> выбран из:

5-10-членного гетероцикла, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом или -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила; и

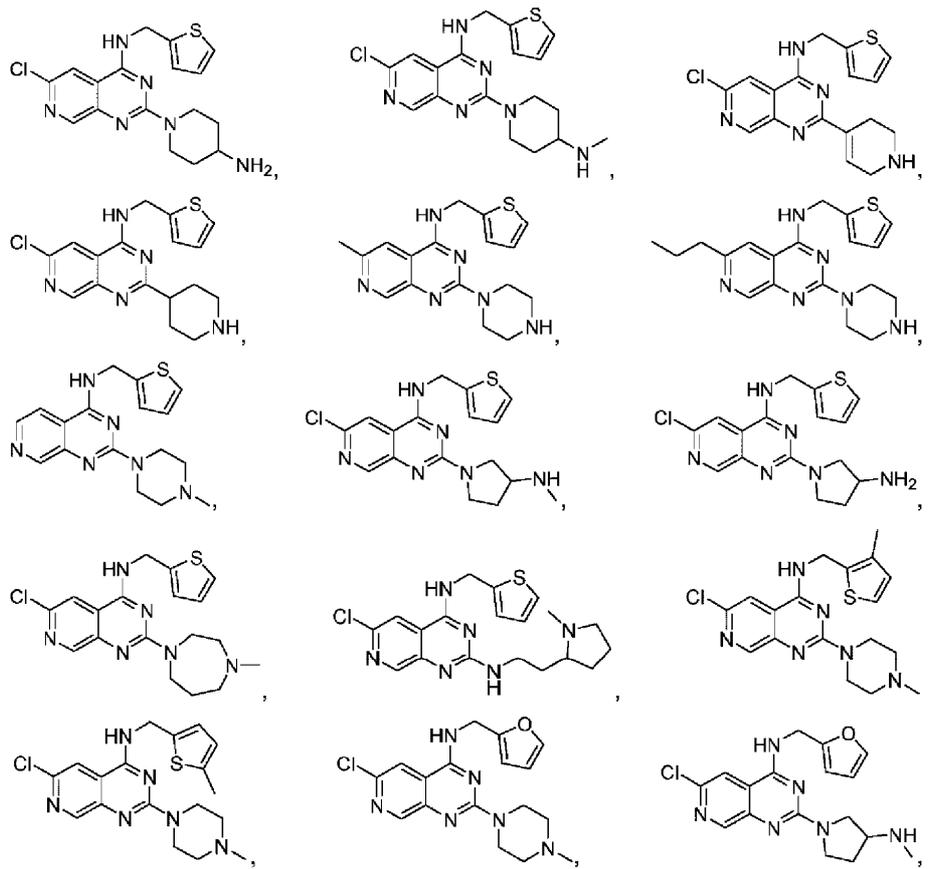
-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, где R<sup>7</sup> представляет собой H, и R<sup>8</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный 5-10-членным гетероциклом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом.

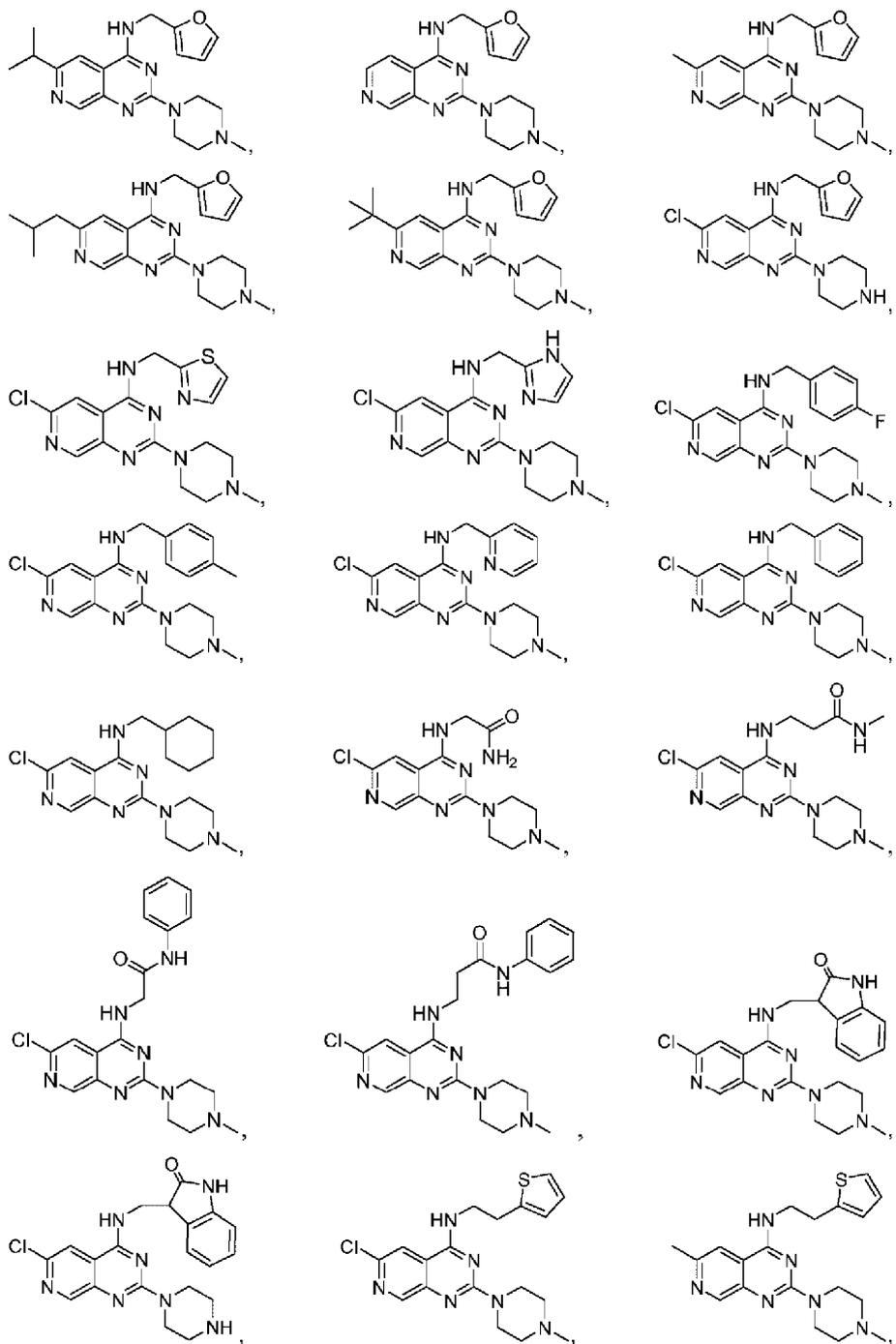
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R<sup>3</sup> представляет собой N-содержащий 5-10-членный гетероцикл, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкилом или -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), где R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила.

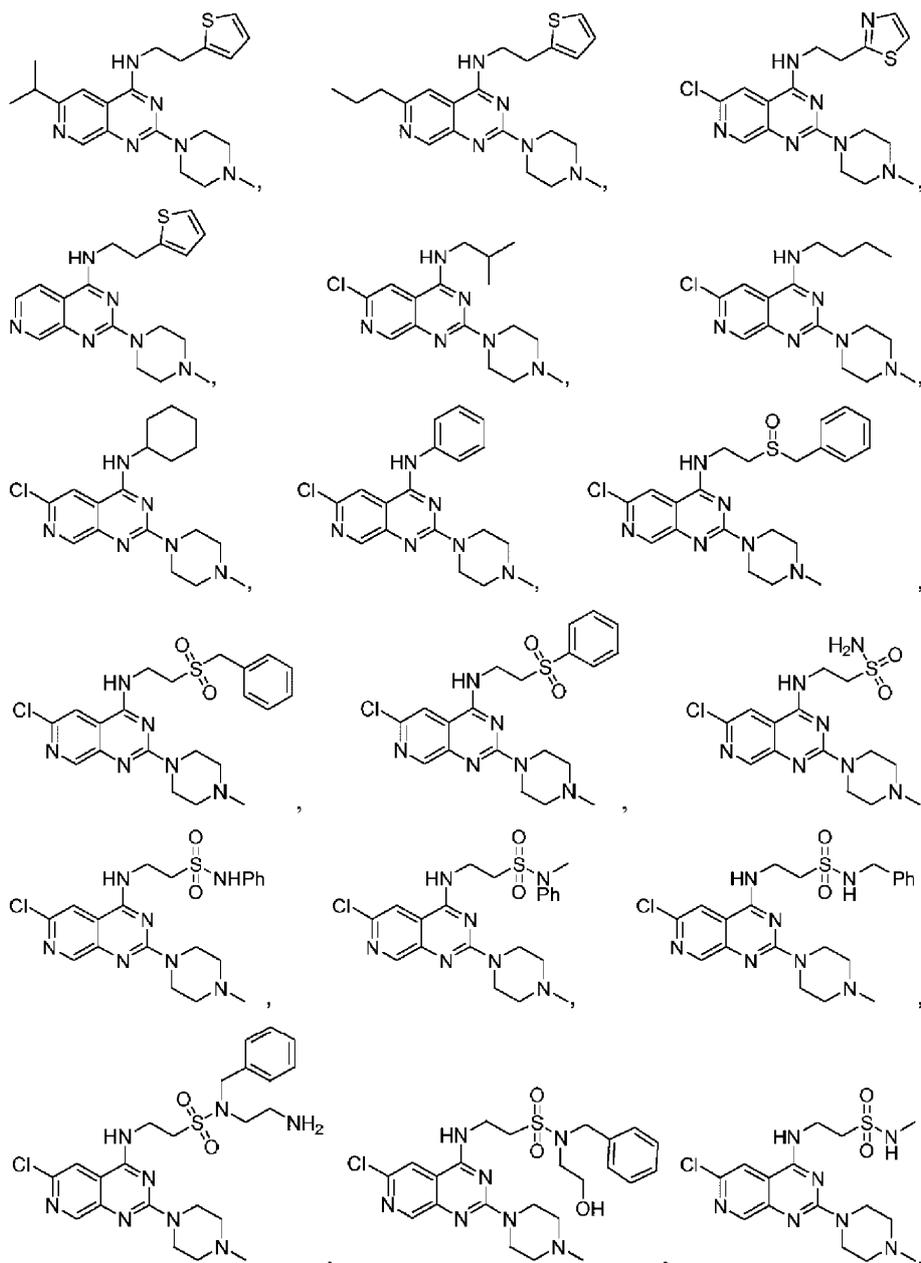
9. Соединение по любому из пп.1-8, где соединение формулы (I) выбрано из:

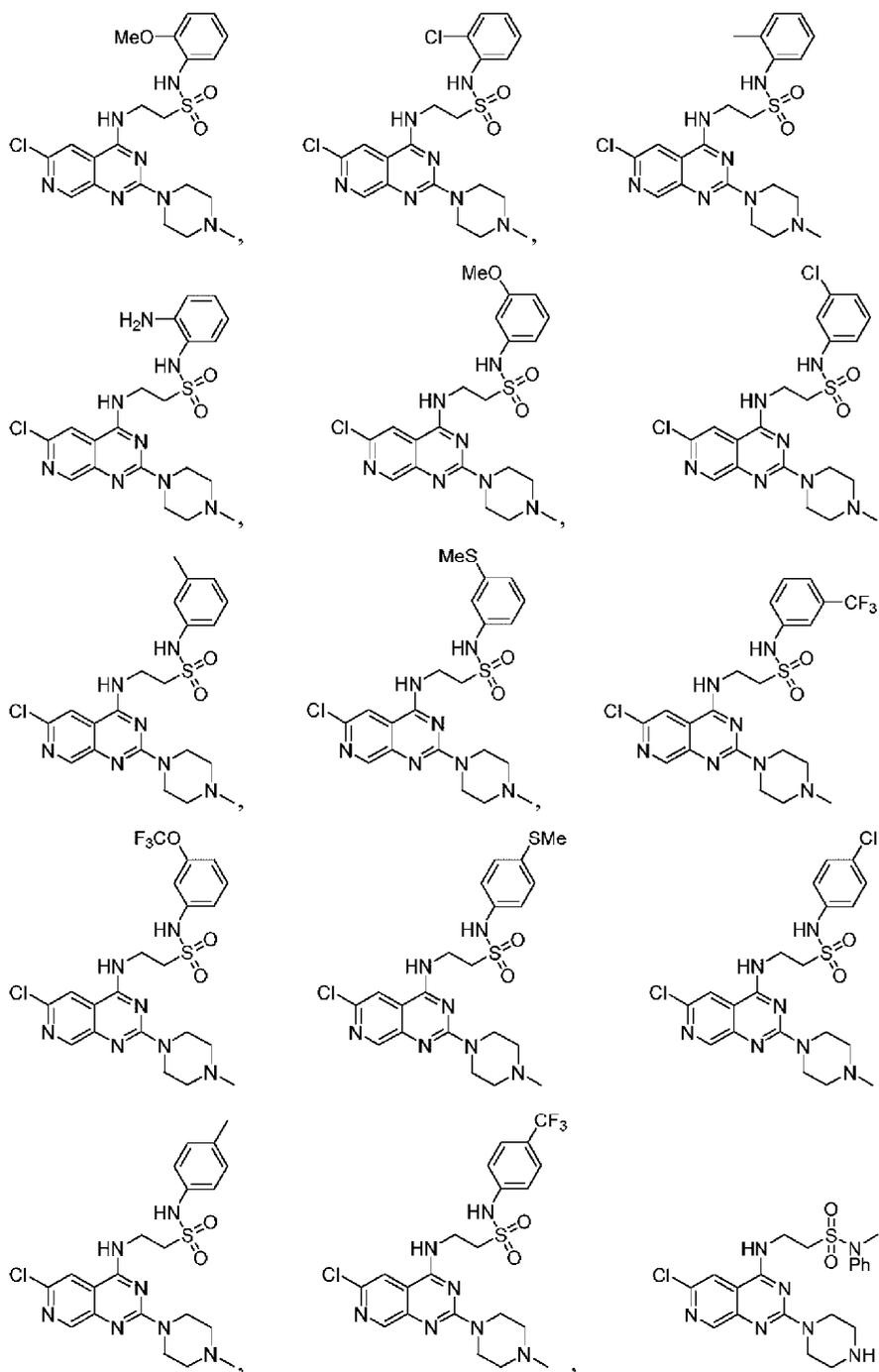


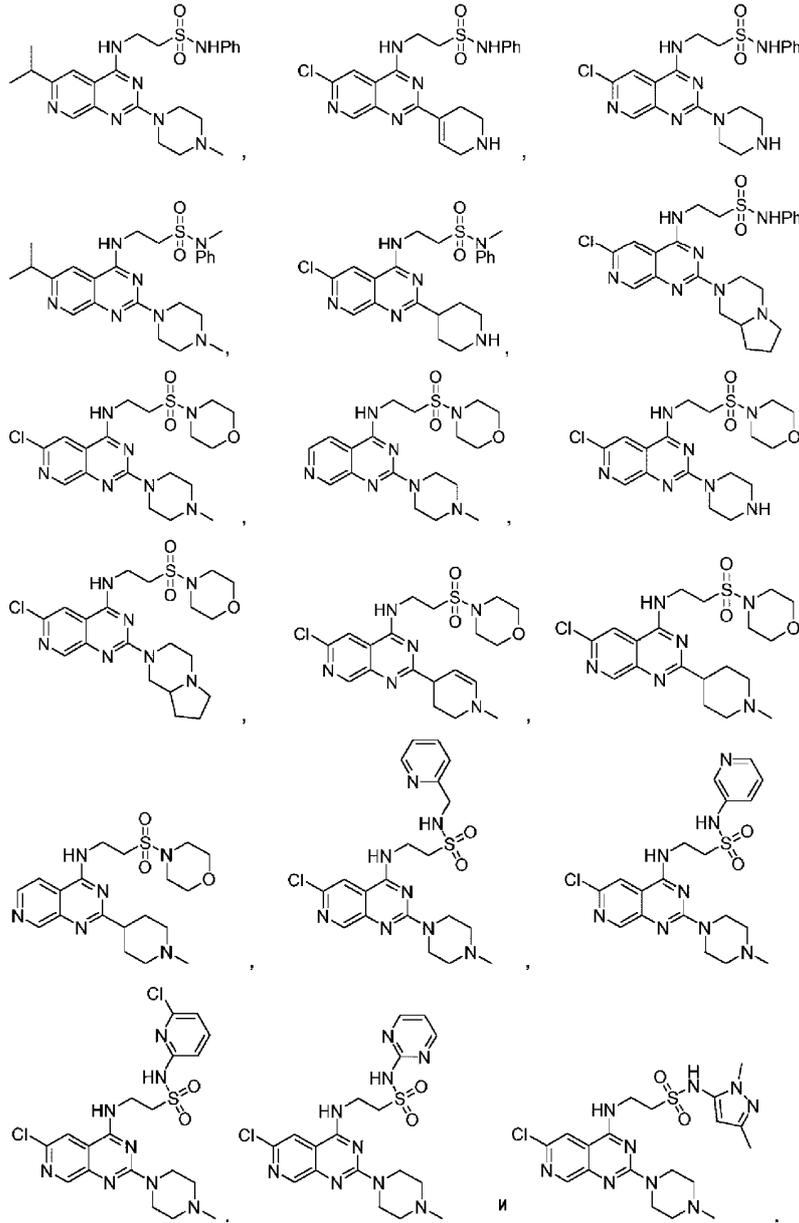
044615



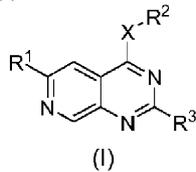








## 10. Применение соединения формулы (I)



где

$R^1$  выбран из водорода; галогена;  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$  или  $-SR_d$ ; где  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$  и  $R_d$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{6-10}$ арила и  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкила;  $OR^4$ ;  $SR^4$ ;  $NR^4R^5$ , где  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбраны из H и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $-N(R_a)(R_b)$ ,  $-OR_c$  или  $-SR_d$ ;

X выбран из -O- и -NH-;

$R^2$  выбран из:

$C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного:

$C_{1-6}$ алкилом,

$C_{3-7}$ циклоалкилом, необязательно замещенным галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{6-10}$ арилом или  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкилом,

$C_{6-10}$ арилом, необязательно замещенным галогеном,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{6-10}$ арилом или  $(C_{6-10})$ арил( $C_{1-6}$ )алкилом,

5-10-членным гетероциклом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом,

5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>3-7</sub>циклоалкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SOR<sup>13</sup>, где R<sup>13</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>, где R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

SO<sub>2</sub>NR<sup>15</sup>R<sup>16</sup>, где R<sup>15</sup> и R<sup>16</sup> независимо выбраны из H, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>; и

SO(=NH)NHR<sup>17</sup>, где R<sup>17</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом, 5-10-членным гетероциклом, 5-10-членным гетероарилом, галогеном, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub> или -SR<sub>d</sub>;

C<sub>3-7</sub>циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

C<sub>6-10</sub>арила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом; и

(C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>6-10</sub>арилом или (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкилом;

R<sup>3</sup> выбран из:

5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -OR<sub>c</sub>, -SR<sub>d</sub>, -C(O)R<sub>e</sub>, -C(O)OR<sub>f</sub>, -C(O)N(R<sub>g</sub>)(R<sub>h</sub>) или -OC(O)R<sub>i</sub>; где R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub>, R<sub>g</sub>, R<sub>h</sub> и R<sub>i</sub> независимо выбраны из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>6-10</sub>арила и (C<sub>6-10</sub>)арил(C<sub>1-6</sub>)алкила, и

NR<sup>18</sup>R<sup>19</sup>, где R<sup>18</sup> выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила, и R<sup>19</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного 5-10-членным гетероциклом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом, или 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным C<sub>1-6</sub>алкилом; и

где термины 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил относятся к кольцам, которые состоят из атомов углерода и от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы;

при условии, что соединение формулы (I) не является [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином;

для профилактики или лечения состояния, опосредованного рецептором H<sub>4</sub>, выбранного из воспалительных заболеваний; аллергических заболеваний; дерматологических заболеваний; аутоиммунных заболеваний; зудящих заболеваний, лимфатических расстройств, иммунодефицитных заболеваний, респираторных заболеваний, заболеваний сердца, заболеваний почек, болевых расстройств, гиперактивных состояний мочевого пузыря, вестибулярных расстройств, заболеваний суставов и дегенеративных заболеваний желтого пятна.

11. Применение по п.10, где воспалительные заболевания выбраны из воспалительных заболеваний кожи, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и воспалительных заболеваний глаз.

12. Применение по п.10, где состояние выбрано из аллергии, астмы, сухого глаза, конъюнктивита, увеита, аллергического ринита, риноконъюнктивита, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COPD), атопического дерматита, псориаза, кожного зуда, уремического зуда, крапивницы, ревматоидного артрита, псориатического артрита, колита, болезни Крона и язвенного колита, миокардиальной ишемии, диабетической нефропатии, воспалительной боли, невропатической боли, головокружения, шума в ушах, атеросклероза, множественного склероза, мастоцитоза и воспалительной или системной красной волчанки.

13. Применение по любому из пп.10-12, где соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином.

