

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

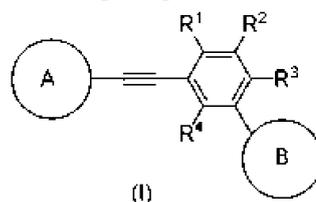
(11) **045720**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- |                                       |            |               |   |
|---------------------------------------|------------|---------------|---|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2023.12.20 | (51) Int. Cl. | <i>C07D 401/10</i> (2006.01)<br><i>C07D 403/10</i> (2006.01)<br><i>C07D 413/10</i> (2006.01)<br><i>C07D 417/10</i> (2006.01)<br><i>C07D 487/04</i> (2006.01)<br><i>C07D 513/04</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/4709</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/5025</i> (2006.01)<br><i>A61K 31/519</i> (2006.01)<br><i>A61P 35/00</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     | 202193307  |               |   |
| (22) Дата подачи заявки               | 2020.05.29 |               |   |

(54) **НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ NF-κB-ИНДУЦИРУЮЩЕЙ КИНАЗЫ**

- |   |                       |
|---|-----------------------|
| (31) 62/855,144; 62/907,833   | (56) WO-A1-2015025026 |
| (32) 2019.05.31; 2019.09.30   | WO-A1-2015025025      |
| (33) US   | WO-A1-2018037058      |
| (43) 2022.04.08   | WO-A1-2009158011      |
| (86) PCT/EP2020/065024  | WO-A1-2012123522      |
| (87) WO 2020/239999 2020.12.03  |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:<br><b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)</b>   |                       |
| (72) Изобретатель:<br><b>Барбей Дж. Кент, Чай Венин, Экклс<br/>Уэнди, Хэк Майкл Д., Херрманн<br/>Аарон Т., Джоунс Уилльям М.,<br/>Кравчук Пол Дж., Кройтгер Кевин Д.,<br/>Лебсак Алек Д., Пиппел Дэниел<br/>Дж., Ровира Александр Р., Волин<br/>Рональд Л. (US)</b> |                       |
| (74) Представитель:<br><b>Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,<br/>Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов<br/>А.В., Кузнецова Е.В., Кузнецова Т.В.,<br/>Соколов Р.А. (RU)</b>  |                       |

- (57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), ингибирующим NIK, и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения. Предполагается, что эти соединения и фармацевтические композиции будут использоваться для профилактики или лечения таких заболеваний, как рак (например, В-клеточные злокачественные новообразования, включая лейкозы, лимфомы и миелому), воспалительные заболевания, аутоиммунные расстройства, таких иммунодерматологических заболеваний, как ладонно-подошвенный пустулез и гнойный гидраденит, а также таких метаболических расстройств, как ожирение и диабет.

**B1****045720****045720****B1**

### Область применения изобретения

NF-κB-индуцирующая киназа (называемая NIK, также известная как MAP3K14) является регулятором и инициатором неканонического каскада NIK и, таким образом, представляет собой привлекательную мишень для терапевтического воздействия. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые ингибируют NIK, и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Предполагается, что эти соединения и фармацевтические композиции будут использоваться для профилактики или лечения таких заболеваний, как рак (например, В-клеточные злокачественные новообразования, включая лейкозы, лимфомы и миелому), воспалительные заболевания, аутоиммунные расстройства, иммунодерматологические заболевания, например ладонно-подошвенный пустулез и гнойный гидраденит, а также таких метаболических расстройств, как ожирение и диабет. Настоящее изобретение также относится к способам профилактики или лечения таких заболеваний.

### Предпосылки создания изобретения

NIK представляет собой транскрипционный фактор серин-треониновой киназы, способствующий экспрессии различных генов, задействованных в нарушениях иммунного ответа, нарушениях пролиферации клеток, адгезии, апоптозе и канцерогенезе. Из-за этой регуляторной функции иммунной системы ингибирование NIK блокирует несколько нисходящих сигнальных путей, которые продуцируют воспалительные молекулы. Клиническая оценка биологических препаратов подтвердила ключевую роль нескольких зависимых от NIK путей в развитии аутоиммунных заболеваний. См., например, S. V. Navarra, et al., *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31. NIK-зависимая транскрипционная активация представляет собой сигнальный путь, строго контролируемый посредством последовательных событий, включая фосфорилирование и деградацию белка. В пути активации NIK, известном как неканонический путь, активация достигается путем фосфорилирования каталитического комплекса IKKα, что приводит к частичному протеолизу продукта p100 гена, высвобождению ДНК-связывающего белка p52, который впоследствии гетеродимеризуется с другим ДНК-связывающим белком RelB, перемещается в ядро и опосредует экспрессию гена. Неканонический путь активируется лигандами, такими как лиганды CD40, фактором активации В-клеток (BAFF), лигандами β-рецептора лимфотоксина, TNF-подобным слабым индуктором цитокина апоптоза (TWEAK) и лигандом рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), также известного как член 11 суперсемейства факторов некроза опухоли (TNFSF11). Было показано, что NIK требуется для активации пути этими лигандами (S.-C. Sun, *Nat Rev Immunol.* 2017, 17(9), 545-558). В связи со своей ролью экспрессия NIK строго регулируется. В нормальных нестимулированных условиях уровень белка NIK очень низкий. Это связано с его взаимодействием с бакуловирусным белком, содержащим повторы IAP-3 (BIRC3, также известный как CIAP2), и рядом факторов, ассоциированных с рецептором TNF (TRAF2 и TRAF3), которые представляют собой убиквитинлигазы и приводят к деградации NIK. Считается, что когда неканонический путь стимулируется лигандами в патологических/аномальных условиях, активированные рецепторы начинают конкурировать за TRAF, диссоциируют комплексы TRAF-BIRC3-NIK, что приводит к повышению уровня NIK (более подробный анализ этой предпосылки см., например, у S.-C. Sun (цитируется выше) и Thu and Richmond, *Cytokine Growth F. R.* 2010, 21, 213-226). Как указано выше, NIK играет роль, способствующую нарушениям иммунного ответа, нарушениям пролиферации клеток, адгезии, апоптозу и канцерогенезу, поэтому повышение уровня NIK нежелательно, и одним из способов смягчения или устранения неблагоприятного эффекта, связанного с таким повышением, является ингибирование NIK.

BAFF/BAFF-R представляет собой клинически подтвержденную терапевтическую мишень, ингибирование которой считается благоприятным для лечения системной красной волчанки (СКВ). Белimumаб (антитело к BAFF) был одобрен для лечения пациентов с положительным результатом анализа сыворотки на СКВ (S. V. Navarra, et al., *The Lancet*, 2011;377(9767):721-31). Путь CD40L/CD40 играет ключевую роль в T-зависимой активации В-клеток, созревании дендритных клеток и воспалении/формировании иммунитета тканей (R. Elgueta, et al., *Immunol. Rev.* 2009;229(1):152-72). Антитело к CD40L продемонстрировало многообещающую эффективность в клинических исследованиях фазы 2 у пациентов с СКВ (P.I. Sidiropoulos and D.T. Boumpas, *Lupus* 2004 May;13(5):391-7). У мышей без NIK (R. Shinkura, et al., *Nature Genetics* 1999;22(1):74-7; H. D. Brightbill, et al., *J Immunol.* 2015;195(3):953-64) или условного нокаутирования NIK (H. D. Brightbill, et al., *J Immunol.* 2015;195(3):953-64), а также у людей, несущих мутации гена NIK (K. L. Willmann, et al., *Nature Comm.* 2014;5:5360) был продемонстрирован дефицит в неканонических путях активации NIK, таких как пути BAFF и CD40L, снижение количества В-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах, а также понижение T-клеточно-зависимого гуморального иммунного ответа, что подтверждало целесообразность использования NIK в качестве терапевтической мишени для СКВ.

NIK была охарактеризована как "важный компонент иммунного и костно-деструктивного компонентов воспалительного артрита и представляет собой возможную терапевтическую мишень при этих заболеваниях". К. Аюа, et al. (*J. Clin. Invest.* 2005, 115, 1848-1854). У мышей без функциональной NIK отсутствуют периферические лимфатические узлы, имеются дефектные В- и Т-клетки, а также нарушен активатор рецепторов остеокластогенеза, стимулированного лигандом NIK. В работе К. Аюа, et

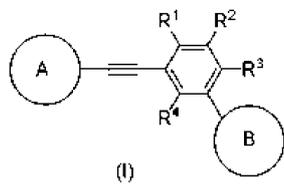
al. (J. Clin. Invest. 2005, 115, 1848-1854) исследовалась роль NIK в экспериментах с моделированием воспалительного артрита с использованием мышей NIK<sup>-/-</sup>. Сообщается, что в этой модели с переносом сыворотки артрит удавалось инициировать сформированными антителами, и для этого требовались только интактные нейтрофилы и система комплемента у реципиентов. В то время как у мышей NIK<sup>-/-</sup> воспаление было эквивалентно наблюдаемому у контрольных мышей NIK<sup>+/+</sup>, в работе Ada, et al. (цитируется выше) был продемонстрирован значительно меньший периартикулярный остеокластогенез и меньшая эрозия костей. Напротив, мыши NIK<sup>-/-</sup> показали полную устойчивость к антиген-индуцированному артриту (AIA), который требует интактного представления антигена и функции лимфоцитов, но не лимфатических узлов. Кроме того, перенос спленоцитов или Т-клеток NIK<sup>+/+</sup> мышам Rag2<sup>-/-</sup> придавал восприимчивость к AIA, в отличие от переноса клеток NIK<sup>-/-</sup>. Мыши NIK<sup>-/-</sup> также продемонстрировали устойчивость к генетической, спонтанной форме артрита, возникающей у мышей, экспрессирующих как рецептор Т-клеток KRN, так и H-2g7. Трансгенных мышей с экспрессией NIK без TRAF3-связывающего домена (NT3) в линии ОС использовали, чтобы продемонстрировать, что конститутивная активация NIK приводит к усилению остеокластогенеза и резорбции кости как в базальных условиях, так и в ответ на воспалительные стимулы. См. Aya, et al. (цитируется выше). Кроме того, был сделан вывод о том, что "конститутивная активация NIK приводит к усилению остеокластогенеза и резорбции кости как в базальных условиях, так и в ответ на воспалительные стимулы". (C. Yang, et al., PLoS ONE 2010, 5(11): e15383, doi:10.1371/journal.pone.0015383).

Также было высказано предположение о том, что манипулирование уровнями NIK в Т-клетках может иметь терапевтическое значение. Снижение активности NIK в Т-клетках может значительно ослабить аутоиммунные и аллоиммунные ответы, такие как РТПХ (реакция "трансплантат против хозяина") и отторжение трансплантата, не нанося такого серьезного вреда иммунной системе, как ингибиторы другого пути активации NIK, называемого каноническим путем (S.E. Murray, et al., "NF-κB-индуцирующая киназа играет важную роль, присущую Т-клеткам, в реакции "трансплантат против хозяина" и летальных аутоиммунных заболеваниях у мышей" J. Clin. Invest. 2011; 121(12): 4775-86) (предоставление данных, которые "предполагают, что строгая регуляция [NIK] имеет решающее значение для предотвращения аутоиммунной реакции"). (Канонический путь активации NIK основан на индуцибельной деградации киназ IκB, в частности IκBα, что приводит к перемещению в ядро различных комплексов NF-κB, преимущественно димера p50/RelA. Деградация белка IκBα опосредуется через его фосфорилирование киназой IκB (IKK), тримерным комплексом, состоящим из двух каталитических субъединиц, IKKα и IKKβ, и регуляторной субъединицы, IKKγ (также называемой незаменимым модулятором NF-κB или NEMO). В неканоническом пути активации NIK NF-κB-комплекс RelB/p52 активируется по механизму, основанному на индуцибельном процессинге p100 вместо деградации IκBα. См., например, S.-C. Sun, Cell Res. 2011 Jan; 21(1): 71-85).

NIK также представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для лечения других аутоиммунных расстройств, вызываемых лигандами BAFF, CD40L или β-рецептора лимфотоксина, например, синдрома Шегрена (J. Groom, et al., J. Clin. Invest. 2002;109(1):59-68); пролиферативного волчаночного гломерулонефрита (D.T. Boumpas, et al., Arthritis & Rheumatism 2003;48(3):719-27); множественного склероза (J. Tan, et al., J. Neuroimmunol, 1999;97(1-2):77-85), J. Krumbholz, et al., J. Exp. Med. 2005;201(2):195-200); и вульгарной пузырчатки (Z. Liu, et al., J. Invest. Dermatol. 2006;126(1):11-3).

#### Краткое изложение сущности изобретения

Варианты осуществления данного изобретения включают соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



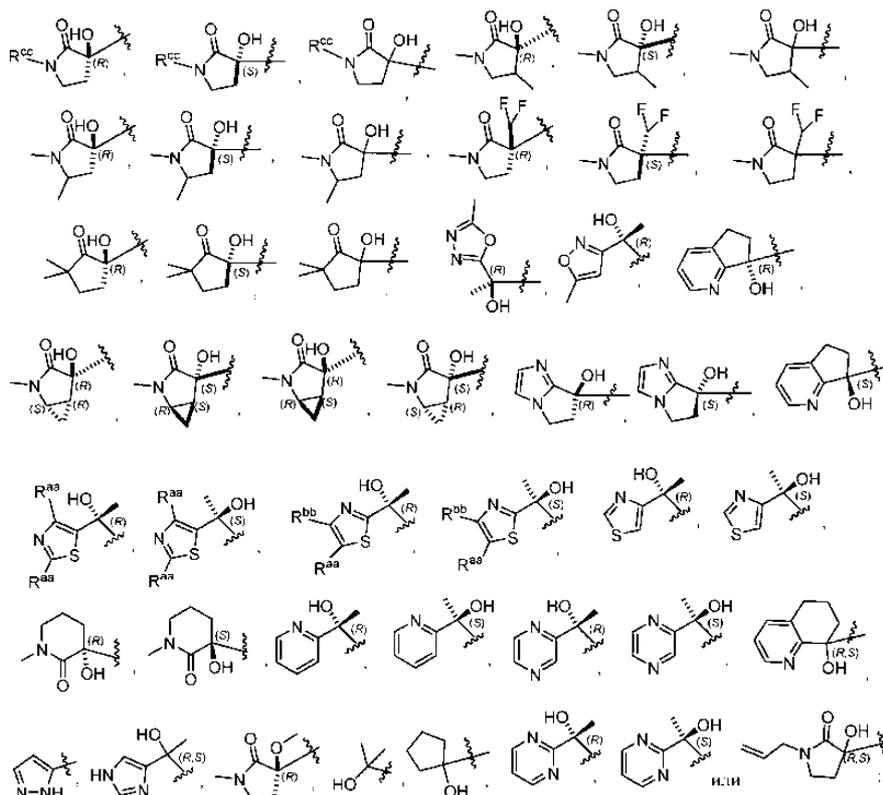
где R<sup>1</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -OCH<sub>3</sub> или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

функциональная группа представляет собой

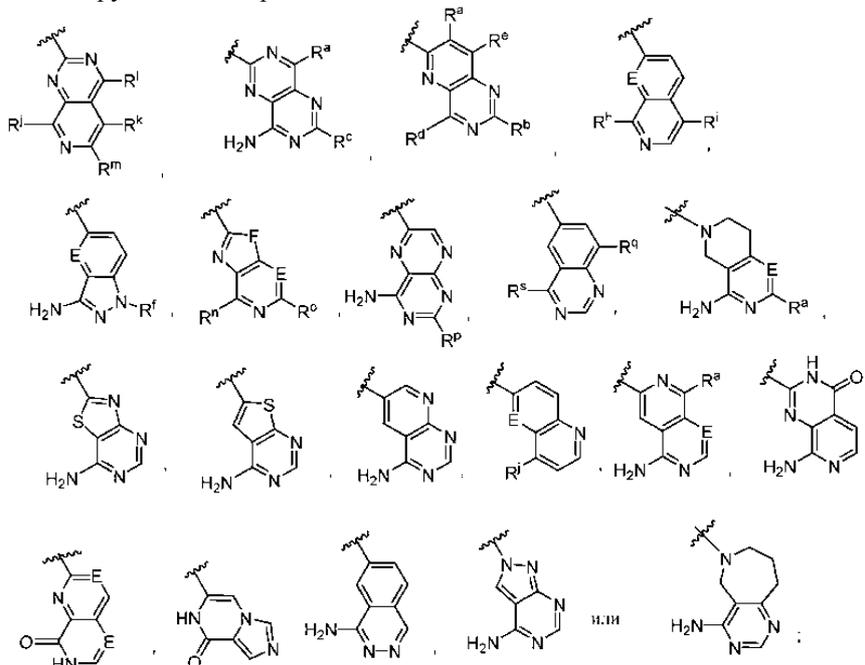


$R^{aa}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{bb}$  представляет собой H,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ;

$R^{cc}$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CD_3$  или  $-CH_2CF_3$ ;

функциональная группа  $\textcircled{B}$  представляет собой



E представляет собой N или CH;

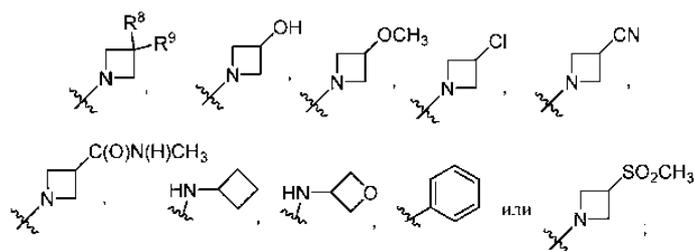
F представляет собой O, S, NH или  $NCH_3$ ;

$R^a$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^b$  представляет собой H, D,  $-OH$ , F,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-C_1-C_5$ -галогеналкил,  $-NH_2$ , циклопропил или  $-CH_2OH$ ;

$R^c$  представляет собой H, D или  $-CH_3$ ;

$R^d$  представляет собой H,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-O-C_1-C_3$ -алкил,  $-N(R^6)R^7$ ,



где  $R^6$  представляет собой H или  $-C_1-C_3$ -алкил;  
 $R^7$  представляет собой H,  $-C_1-C_3$ -алкил,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-C_1-C_4$ -галогеналкил или  $-CH_2CN$ , или  $R^6$   
и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

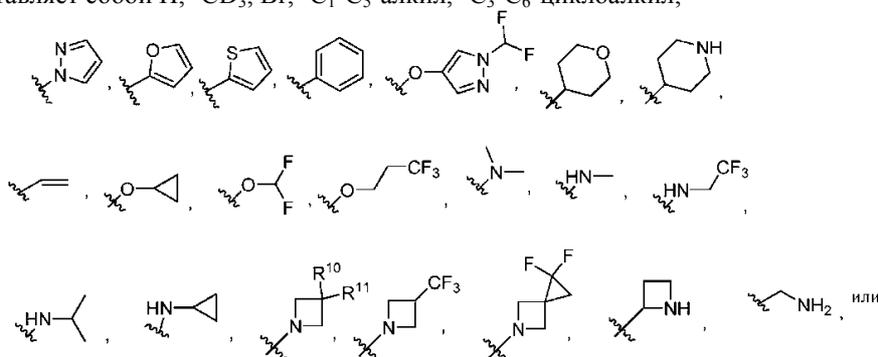


функциональной группы, где  $m$  равно 0 или 1, а  $p$  равно 0 или 1;

$R^8$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^9$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^e$  представляет собой H,  $-CD_3$ , Br,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил;



$-C_1-C_5$ -алкил, замещенный 1-3 группами  $R^g$ , где  $R^g$  представляет собой  $-NH_2$  или F;

$R^{10}$  представляет собой H или F;

$R^{11}$  представляет собой H или F;

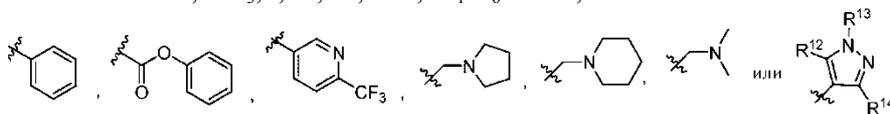
$R^f$  представляет собой H,  $-CH_3$  или

$R^h$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или

$R^i$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CN$ , Br,

$R^j$  представляет собой  $-NH_2$  или

$R^k$  представляет собой H,  $-CF_3$ , I, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$ -алкил,



$R^{12}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_3CN$  или  $-(CH_2)_2NH_2$ ;

$R^{14}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^l$  представляет собой H,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-CF_3$ ,

$R^m$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

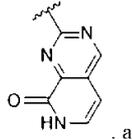
$R^n$  представляет собой  $-NH_2$ ;

$R^o$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

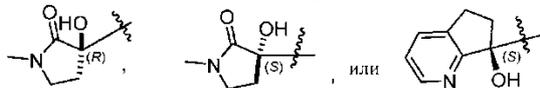
$R^p$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^q$  представляет собой H,  $-CN$ , F, Cl,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CH_3$ ; и

$R^s$  представляет собой  $-NH_2$  или

при условии, что функциональная группа  представляет собой , а  представляет собой

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляет собой H, тогда функциональная группа  представляет собой



Иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-

(трифторметокси)фенилэтинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-  
 ол,  
 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-  
 ил)бут-3-ин-2-ол;  
 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-  
 пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-  
 3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-  
 дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-  
 дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-  
 ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-  
 (тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-

ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;

- (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;
- (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;
- (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-

а]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрил;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

2-(3-((1H-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминогиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил;

(R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминооксазол[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-*трет*-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(гидрокси-метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;

1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-[3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)гiazол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидроксипирролидин-2-он;

рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидроксипирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;

(S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтернометил)пирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилзоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-a]пиазин-8-он;

(R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-c]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;

(R)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамид;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид;

(R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1S,4S,5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-6-(3-(3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3R,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3S,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3S,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]окси-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(3R,5R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Варианты осуществления настоящего изобретения относятся к соединениям, содержащим их

фармацевтическим композициям, способам их получения и очистки, способам их применения в качестве ингибиторов НИК и способам их применения в лечении заболеваний, расстройств и состояний, опосредованных НИК.

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения представляют собой способы лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного НИК, с помощью соединений изобретения.

Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и практического осуществления изобретения.

#### **Подробное описание изобретения**

Термины "включающий", "содержащий", "состоящий из" используются в открытом, неограниченном значении.

Для обеспечения большей краткости описания некоторые количественные выражения, приведенные в настоящем документе, не уточняются с использованием термина "около". Подразумевается, что, независимо от того, применяется ли модификатор "около" явным образом или нет, каждое численное значение, приводимое в настоящем документе, относится к конкретному приведенному значению, а также к приближению к данному приведенному значению, которое может быть разумным образом оценено на основании обычных знаний в данной области, включая эквиваленты и приближения, связанные с условиями проведения эксперимента и/или измерения для такого приведенного значения.

Если не определено иное для особых случаев употребления, то термин "алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 8 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают метил (Me), этил (Et), n-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил (tBu), пентил, изопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, а также группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области и описанных в настоящем документе идей могут считаться эквивалентными любому одному из вышеприведенных примеров. Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 4 атомов углерода.

Термин "галог" также означает хлор, фтор, бром или йод.

Термин "галогеналкил" относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода в цепочке, в которой один или более атомов водорода необязательно замещены атомами галогенов. В настоящем документе термин "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил" относится к алкильной группе с линейной или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 4 атомов углерода в цепочке, в которой один или более атомов водорода необязательно замещены атомами галогенов. Примеры "галогеналкильных" групп включают в себя трифторметил (CF<sub>3</sub>), дифторметил (CF<sub>2</sub>H), монофторметил (CH<sub>2</sub>F), пentaфторэтил (CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), тетрафторэтил (CHF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), монофторэтил (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F), трифторэтил (CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), тетрафтортрифторметилэтил (CF(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) и группы, которые в свете общепринятых знаний, ожидаемых от специалиста в данной области, и описанных в настоящем документе концепций могут считаться эквивалентными одному из вышеприведенных примеров.

Термин "циклоалкил" означает насыщенный, моноциклический, конденсированный полициклический или спирополициклический карбоцикл, содержащий от 3 до 10 кольцевых атомов на карбоцикл. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя следующие объекты в форме соответствующим образом связанных функциональных групп: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Термин "замещенный" означает, что указанная группа или функциональная группа имеет один или более заместителей. Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей. Термин "необязательно замещенный" означает, что указанная группа не имеет заместителей или имеет один или более заместителей. Если термин "замещенный" применяется для описания структурной системы, это означает, что замещение происходит в любом положении системы, допускаемом валентностью.

Любая из приведенных в настоящем документе формул предназначена для представления как соединений со структурами, показанными данной структурной формулой, так и определенных вариаций или форм таких структур. В частности, соединения любой приведенной в настоящем документе формулы могут иметь асимметричные центры и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных формах. Все оптические изомеры и стереоизомеры соединений общей формулы и их смесей рассматриваются в пределах объема такой формулы. Соединения данного изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (R)- или (S)-изомеров или их смесей. Таким образом, любая приведенная в настоящем документе формула предназначена для обозначения рацемата, одной или более энантиомерных форм, одной или более диастереомерных форм и их смесей, если явно не указано иное.

Некоторые примеры содержат химические структуры, которые содержат терминологию (R\*) или (S\*). Когда в названии или химическом представлении соединения используется термин (R\*) или (S\*), предполагается, что соединение представляет собой один изомер в указанном стереоцентре, однако

абсолютная конфигурация этого стереоцентра не была установлена. Таким образом, соединение, обозначенное как (R\*), относится к соединению, которое представляет собой один изомер в указанном стереоцентре с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S). Соединение, обозначенное как (S\*) относится к соединению, которое представляет собой один изомер в указанном стереоцентре с абсолютной конфигурацией либо (R), либо (S). Когда абсолютная стереохимия была установлена, структуры именованы с использованием терминов (R) или (S). Использование термина (R, S) или "рацемический" в названии соединения указывает на то, что соединение представляет собой рацемат.

Упоминание соединения в настоящем документе означает ссылку на любое из следующего: (a) буквально указанную форму такого соединения и (b) любую из форм такого соединения в той среде, где соединение находится на момент упоминания. Например, упоминание в настоящем документе такого соединения, как R-COОН, включает ссылку на любую из следующих форм, например R-COОН<sub>(тв.)</sub>, R-COОН<sub>(раств.)</sub> и R-COO<sup>-</sup><sub>(раств.)</sub>. В этом примере R-COОН<sub>(тв.)</sub> относится к твердому соединению и может, например, содержаться в таблетке или какой-либо другой твердой фармацевтической композиции или препарате; R-COОН<sub>(раств.)</sub> относится к недиссоциированной форме соединения в растворителе; R-COO<sup>-</sup><sub>(раств.)</sub> относится к диссоциированной форме соединения в растворителе, такой как диссоциированная форма соединения в водной среде, независимо от того, получена ли диссоциированная форма из R-COОН, его соли или любой другого вещества, которое дает R-COO<sup>-</sup> после диссоциации в рассматриваемой среде. В другом примере такое выражение, как "действие вещества на соединение формулы R-COОН", означает действие такого вещества на форму или формы соединения R-COОН, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такое воздействие. В еще одном примере такое выражение, как "реакция вещества с соединением формулы R-COОН", относится к реакции: (a) такого вещества в соответствующей химической форме или формах, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется описываемая реакция; с (b) соответствующей химической формой или формами соединения R-COОН, которая существует или которые существуют в той среде, где осуществляется такая реакция. Таким образом, если такое вещество находится, например, в водной среде, подразумевается, что соединение R-COОН находится в той же среде и, следовательно, на такое вещество действуют такие формы, как R-COОН<sub>(водн.)</sub> и/или R-COO<sup>-</sup><sub>(водн.)</sub>, где нижний индекс "(водн.)" означает "водный" в соответствии с его общепринятым значением в химии и биохимии. В этих примерах номенклатуры выбрали функциональную группу карбоновой кислоты; однако этот выбор не является сознательным ограничением, а является всего лишь иллюстрацией. Подразумевается, что аналогичные примеры могут быть приведены и для иных функциональных групп, включая, без ограничений, такие группы, как гидроксильная группа, азотные основные группы, например, как в аминах, а также любые другие группы, которые известным образом взаимодействуют или перестраиваются в содержащей соединение среде. Такие взаимодействия и перестройки включают, без ограничений, диссоциацию, ассоциацию, таутомерию, сольволиз, включая гидролиз, сольватацию, включая гидратацию, протонирование и депротонирование. В настоящем документе не приводятся дальнейшие примеры в этой связи, поскольку эти взаимодействия и перестройки в каждой конкретной среде хорошо известны любому специалисту в данной области.

Любая из приведенных в настоящем документе формул также представляет как немеченые, так и меченные изотопами формы соединений. Меченные изотопами соединения имеют структуры, показанные представленными в настоящем документе формулами, при этом исключение заключается в замещении одного или более атомов атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число в обогащенной форме. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения настоящего изобретения в не встречающейся в природе форме, включают в себя изотопы водорода, углерода, азота и кислорода, такие как <sup>2</sup>H (или D), <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O и <sup>17</sup>O соответственно. Такие меченные изотопами соединения можно использовать в метаболических исследованиях (например, с <sup>14</sup>C), кинетических исследованиях реакций (например, с дейтерием (т.е. D или <sup>2</sup>H); или тритием (т.е. T или <sup>3</sup>H)), способах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализы распределения лекарств или субстратов в тканях, или при радиотерапии пациентов. В частности, соединения, меченные <sup>18</sup>F или <sup>11</sup>C, могут использоваться для исследований методами ПЭТ или ОФЭКТ. Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может дополнительно обеспечивать определенные лечебные преимущества вследствие большей метаболической стабильности соединений, например большего локального периода полужизни *in vivo* или сниженной необходимой дозировки. Соединения настоящего изобретения, меченные изотопами, можно по существу получать путем проведения процедур, описанных ниже в схемах или примерах и способах приготовления, которые описаны ниже, путем замещения легкодоступного реагента, не содержащего меченных изотопами атомов, реагентом с меченными изотопами атомами.

Если одно и то же множество заместителей назначается различным группам, подразумевается, что специфическое отдельное назначение заместителя каждой из таких групп выполняется независимо по отношению к конкретному отдельному назначению заместителей остальных группам. В качестве иллюстрации, но не в качестве ограничения, если каждая из групп Q и R может представлять собой H

или F, выбор H или F для Q осуществляется независимо от выбора H или F для R, поэтому выбор назначения для Q не определяет выбор назначения для R, или наоборот, если явно не указано иное. Иллюстративное перечисление пунктов формулы изобретения в этом отношении будет толковаться как "каждое соединение из Q и R независимо представляет собой H или F", или "каждое соединение из Q и R независимо выбирают из группы, состоящей из H и F".

Термин "таутомеры" относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры, имеющие элемент H в различных положениях, могут находиться в равновесии без нарушения правил валентности. Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро превращаются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Если речь идет о любой формуле, приведенной в настоящем документе, которая содержит по меньшей мере один таутомер, такая формула охватывает все связанные таутомеры, если не указано иное.

При описании любой приведенной в настоящем документе формулы выбор конкретной функциональной группы из списка возможных вариантов для указанной переменной не означает определение такого выбора варианта для переменной в других формулах. Иными словами, если какая-либо переменная присутствует в формуле более чем в одном месте, то выбор варианта из указанного списка в одном месте не зависит от выбора варианта для той же переменной в другом месте формулы, если не указано иное.

В качестве первого примера терминологии заместителей, если заместитель  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ , а заместитель  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_3$  и  $S_4$ , эти обозначения относятся к вариантам осуществления данного изобретения, приведенным в соответствии с вариантами, где  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_4$ ;  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_4$ ; а также эквивалентам каждого из таких вариантов. Более краткую терминологию " $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_3$  и  $S_4$ " или " $S^1_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$  или  $S_2$ , а  $S^2_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$  или  $S_4$ ", соответственно, применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше первый пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначений заместителей, описанных в настоящем документе.

Более того, если для любого элемента химической структуры или заместителя приводится более одного обозначения, варианты осуществления настоящего изобретения содержат различные, принимаемые независимо, сочетания вариантов из перечисленных обозначений, а также их эквиваленты. В качестве второго примера терминологии заместителей, если в данном документе описано, что если заместитель  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ , то этот перечень относится к вариантам осуществления данного изобретения, для которых  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_2$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_2$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$  и  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_2$  и  $S_3$ ;  $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ ; и  $S_{\text{пример}}$  представляет собой любой эквивалент каждого из этих вариантов. Более краткую терминологию " $S_{\text{пример}}$  представляет собой один из  $S_1$ ,  $S_2$  и  $S_3$ " или " $S_{\text{пример}}$  представляет собой  $S_1$ ,  $S_2$  или  $S_3$ ", соответственно, применяют в настоящем документе для краткости, а не для ограничения. Приведенный выше второй пример по используемой для обозначения заместителей терминологии, данный в общих терминах, предназначен для иллюстрации различных вариантов обозначения заместителей, описанных в настоящем документе.

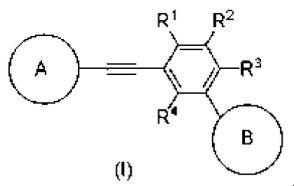
Предполагается, что номенклатура " $C_i-C_j$ ", где  $j > i$ , используемая в настоящем документе для обозначения класса заместителей, предназначена для указания вариантов осуществления настоящего изобретения, для которых индивидуально реализовано каждое и все возможные количества атомов углерода от  $i$  до  $j$ , включая  $i$  и  $j$ . В качестве примера термин " $C_1-C_3$ " относится независимо к вариантам осуществления, в которых имеется один атом углерода ( $C_1$ ), вариантам осуществления, в которых имеются два атома углерода ( $C_2$ ), и вариантам осуществления, в которых имеются три атома углерода ( $C_3$ ). Термин " $C_i-C_j$ -алкил" означает линейную или разветвленную алифатическую цепь с общим количеством  $N$  атомов углерода в цепи, удовлетворяющим условию  $i \leq N \leq j$ , где  $i > j$ .

"Фармацевтически приемлемая соль" представляет собой соль соединения, такого как соединения настоящего изобретения, которое является нетоксичным биологически переносимым или иным образом биологически приемлемым для введения пациенту. См. по существу S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977); Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002; and G.S. Paulekuhn, et al., "Pharmaceutical ingredient salt selection based on analysis of the Orange Book database", J. Med. Chem. 50, 6665-72 (2007). Соединения изобретения могут иметь в достаточной степени кислую группу, в достаточной степени основную группу или оба типа функциональных групп и вступать в соответствующие реакции с рядом неорганических или органических оснований, а также неорганических или органических кислот с

образованием фармацевтически приемлемой соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают в себя сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрогенфосфаты, дигидрогенфосфаты, метафосфаты, пиропосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,  $\gamma$ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты.

Если соединение изобретения содержит по меньшей мере один основной атом азота, то желательная фармацевтически приемлемая соль может быть получена по любой соответствующей известной специалистам методике, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромисто-водородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изэтионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловой кислотой, такой как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-гидроксикислотой, такой как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислотой, такой как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматической кислотой, такой как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновой кислотой, такой как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, любой совместимой смесью кислот, таких как приведенные в примерах настоящего документа, и любой иной кислотой или смесью кислот, которые рассматриваются как эквивалентные или приемлемые заменители в свете в данной технологии.

Варианты осуществления данного изобретения включают соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



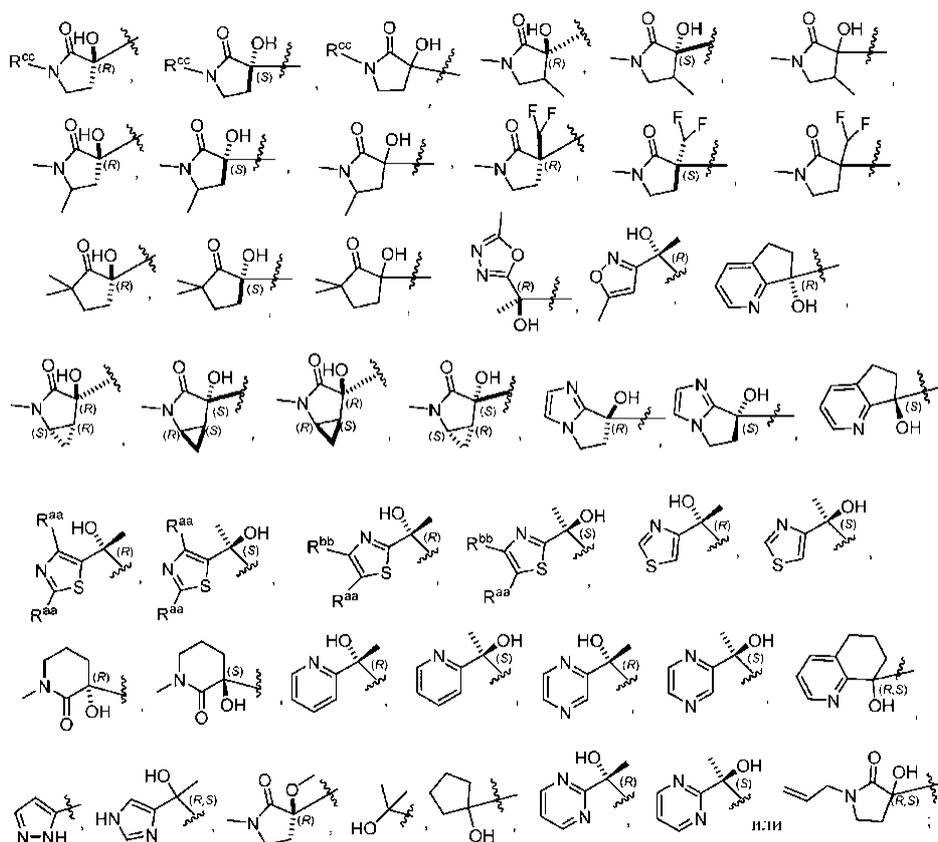
где  $R^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-OCH_3$  или  $-O-C_1-C_3$ -галогеналкил;

$R^4$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

функциональная группа представляет собой

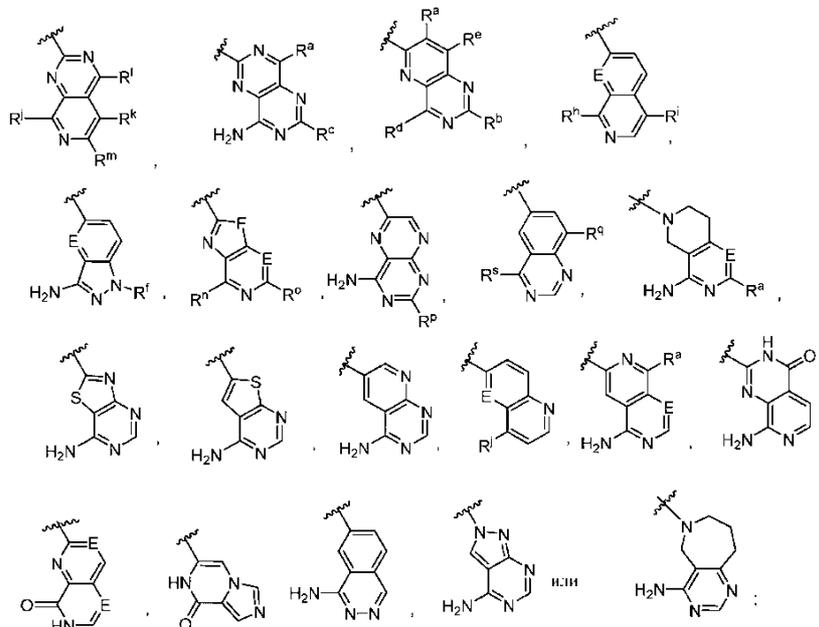


$R^{aa}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{bb}$  представляет собой H,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ;

$R^{cc}$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CD_3$  или  $-CH_2CF_3$ ;

функциональная группа  $\textcircled{B}$  представляет собой



E представляет собой N или CH;

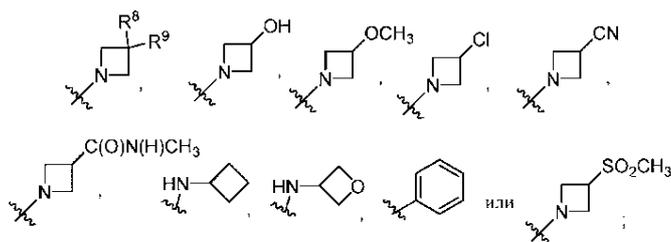
F представляет собой O, S, NH или  $NCH_3$ ;

$R^a$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^b$  представляет собой H, D,  $-OH$ , F,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-C_1-C_5$ -галогеналкил,  $-NH_2$ , циклопропил или  $-CH_2OH$ ;

$R^c$  представляет собой H, D или  $-CH_3$ ;

$R^d$  представляет собой H,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-O-C_1-C_3$ -алкил,  $-N(R^6)R^7$ ,



$R^6$  представляет собой H или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^7$  представляет собой H,  $-C_1-C_3$ -алкил,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-C_1-C_4$ -галогеналкил или  $CH_2CN$ ;

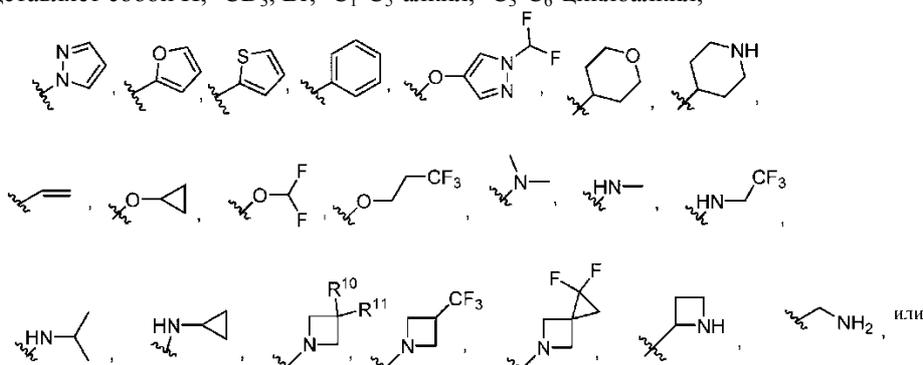
или  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

функциональной группы , где m равно 0 или 1, а p равно 0 или 1;

$R^8$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^9$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^c$  представляет собой H,  $-CD_3$ , Br,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил;



$-C_1-C_5$ -алкил, замещенный 1-3 группами  $R^g$ , где  $R^g$  представляет собой  $-NH_2$  или F;

$R^{10}$  представляет собой H или F;

$R^{11}$  представляет собой H или F;

$R^f$  представляет собой H,  $-CH_3$  или

$R^h$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или

$R^l$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CN$ , Br,

$R^j$  представляет собой  $-NH_2$  или

$R^k$  представляет собой H,  $-CF_3$ , I, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$ -алкил,

$R^{12}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_3CN$  или  $-(CH_2)_2NH_2$ ;

$R^{14}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^1$  представляет собой H,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-CF_3$ ,

$R^m$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

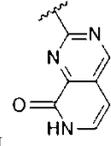
$R^n$  представляет собой  $-NH_2$ ;

$R^o$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

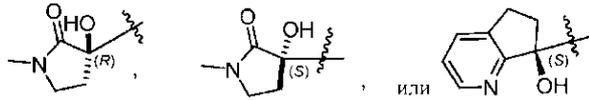
$R^p$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^q$  представляет собой H,  $-CN$ , F, Cl,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CH_3$ ; и

$R^s$  представляет собой  $-NH_2$  или

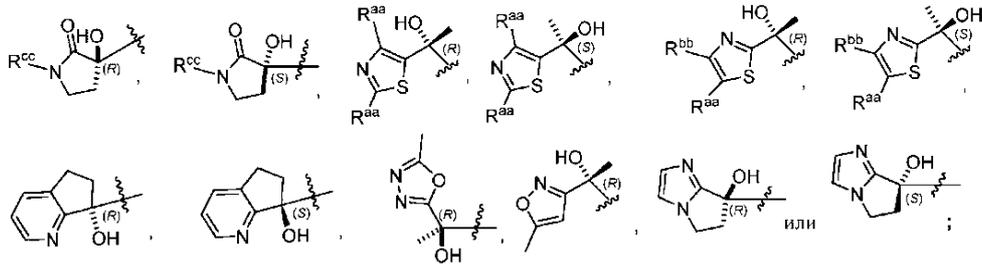
при условии, что указанная функциональная группа  представляет собой  , а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой H, то указанная функциональная группа  представляет собой

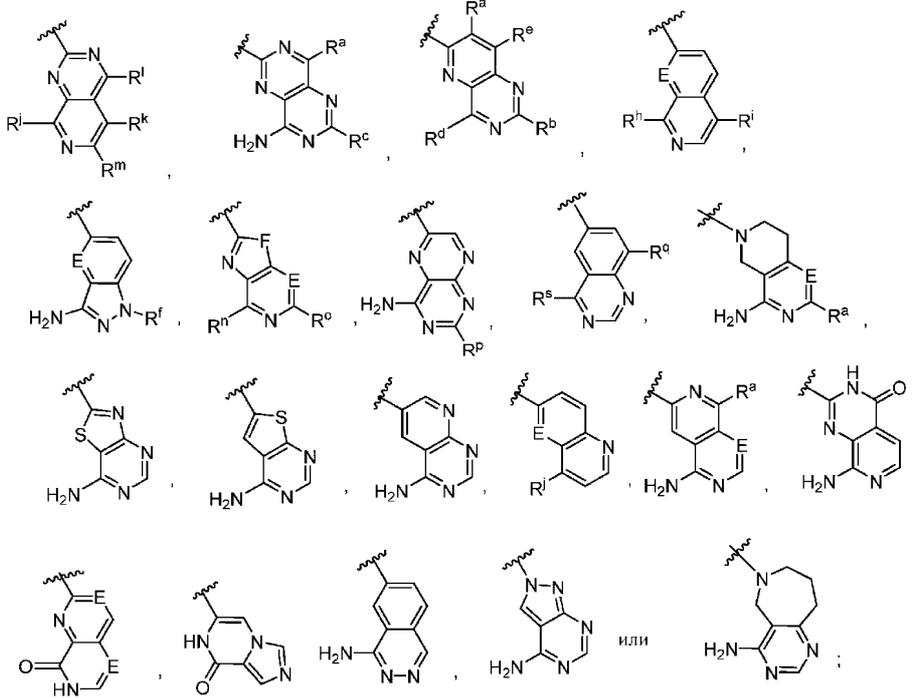


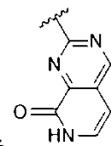
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

функциональная группа  представляет собой

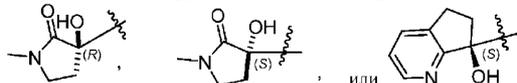


а функциональная группа  представляет собой



при условии, что указанная функциональная группа  представляет собой  , а R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>,

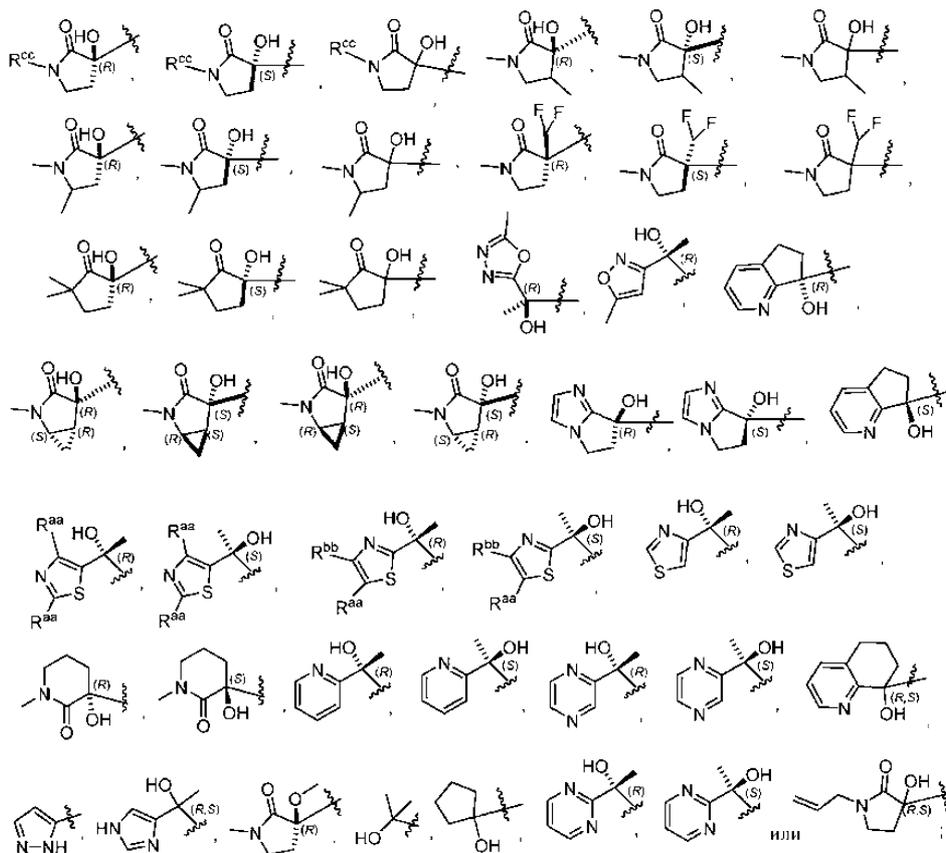
R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой H, то указанная функциональная группа  представляет собой



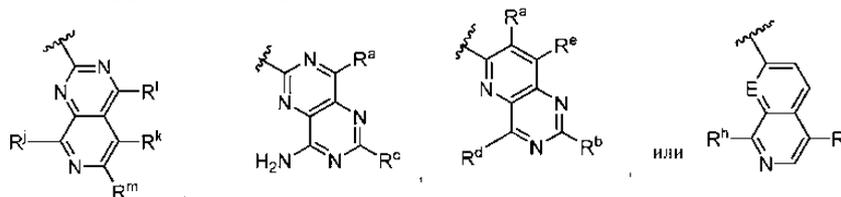
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

функциональная группа  представляет собой

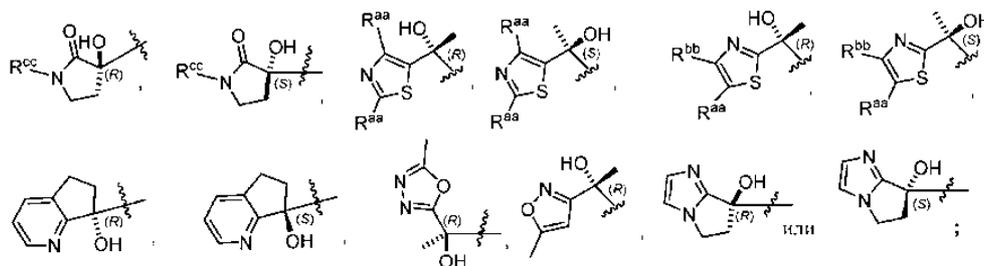


а функциональная группа  представляет собой

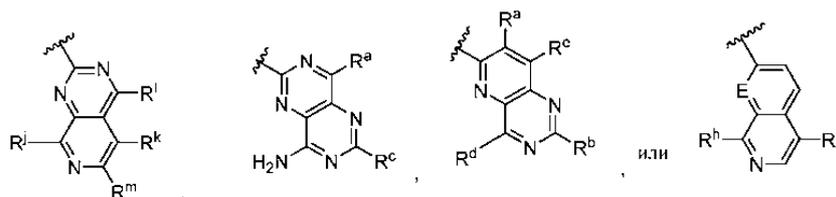


Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа  представляет собой

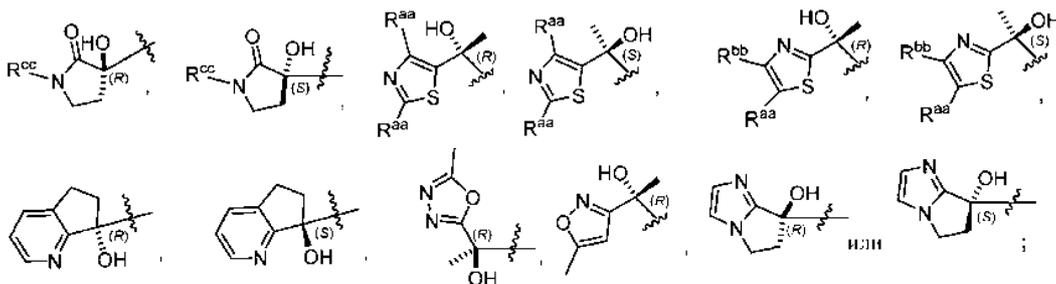


а функциональная группа  представляет собой

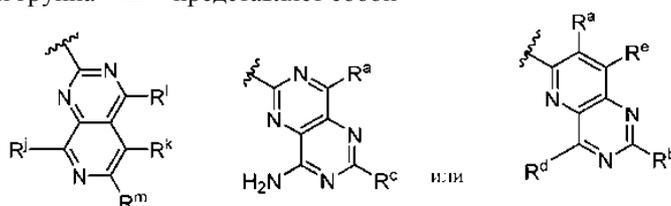


Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

функциональная группа  представляет собой

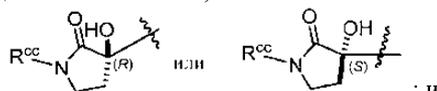


а функциональная группа  представляет собой

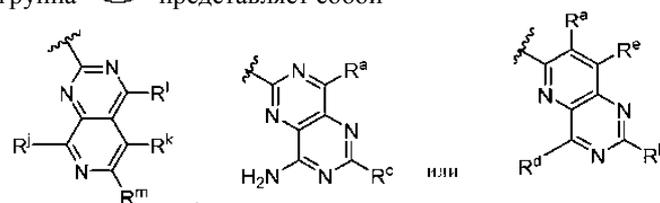


Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой

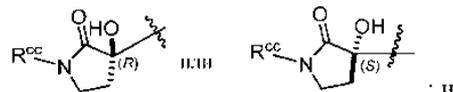


функциональная группа  представляет собой

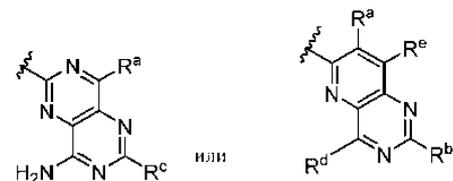


Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где  $R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H или  $-C_1-C_5$ -алкил;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой



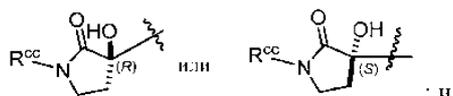
функциональная группа  представляет собой



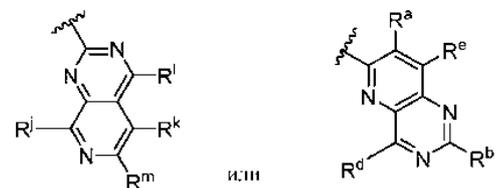
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

$R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H или  $-C_1-C_5$ -алкил;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой



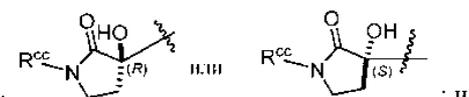
функциональная группа  представляет собой



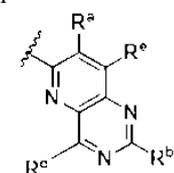
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

$R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой



функциональная группа  представляет собой



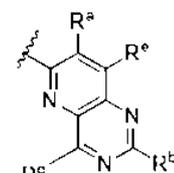
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

$R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой  
 $R^{cc}$  представляет собой  $-CH_3$ ;



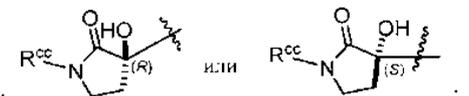
функциональная группа  представляет собой  
а  $R^b$  представляет собой  $-CH_3$ .



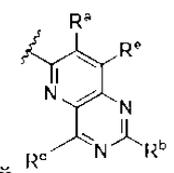
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

$R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой H;  $R^3$  представляет собой H;  $R^4$  представляет собой H;

функциональная группа  представляет собой  
 $R^{cc}$  представляет собой  $-CD_3$ ;

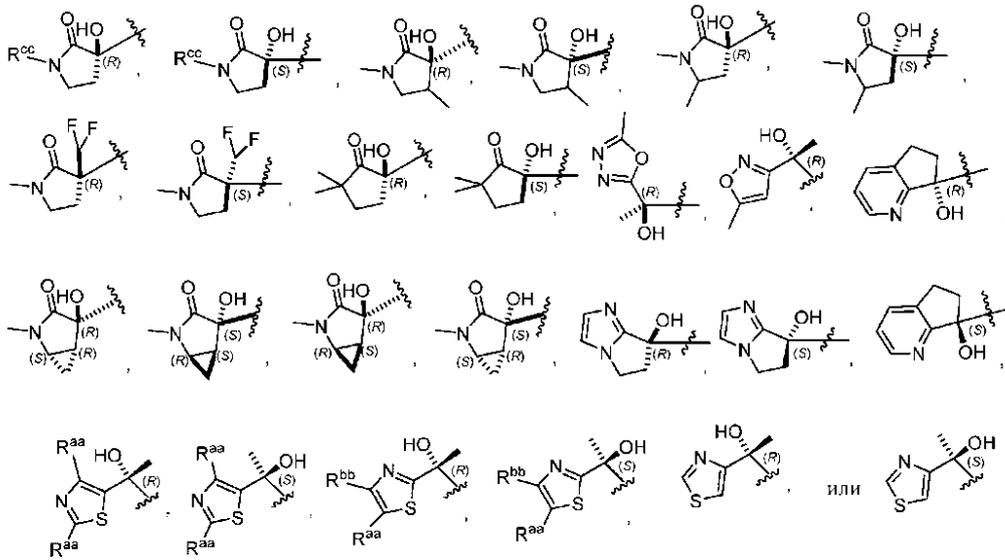


функциональная группа  представляет собой  
а  $R^b$  представляет собой  $-CH_3$ .



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 

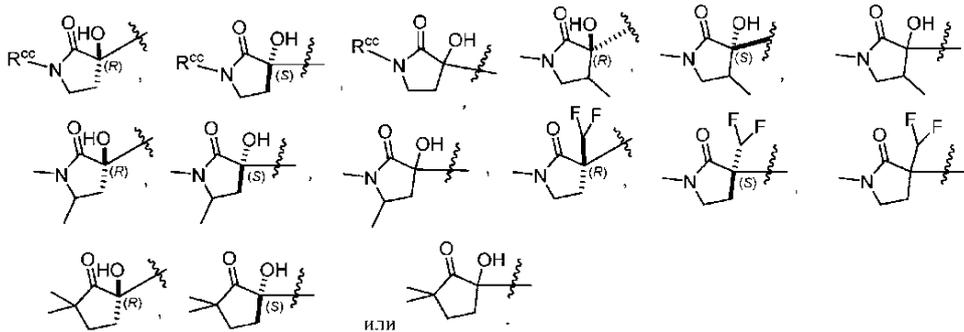
представляет собой



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

(A)

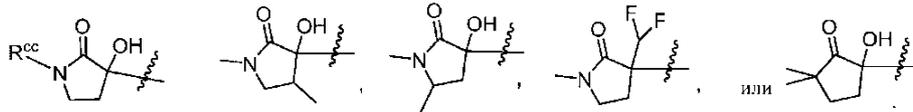
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа представляет собой



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

(A)

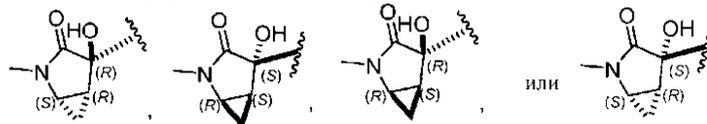
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа представляет собой



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

(A)

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

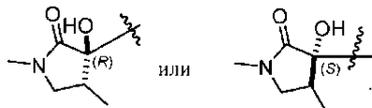


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

(A)

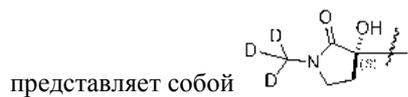
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа



представляет собой

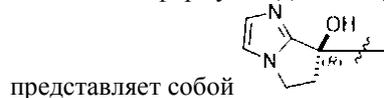
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой





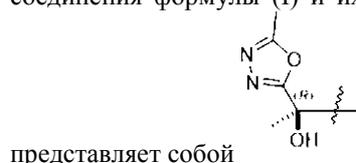
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

A



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

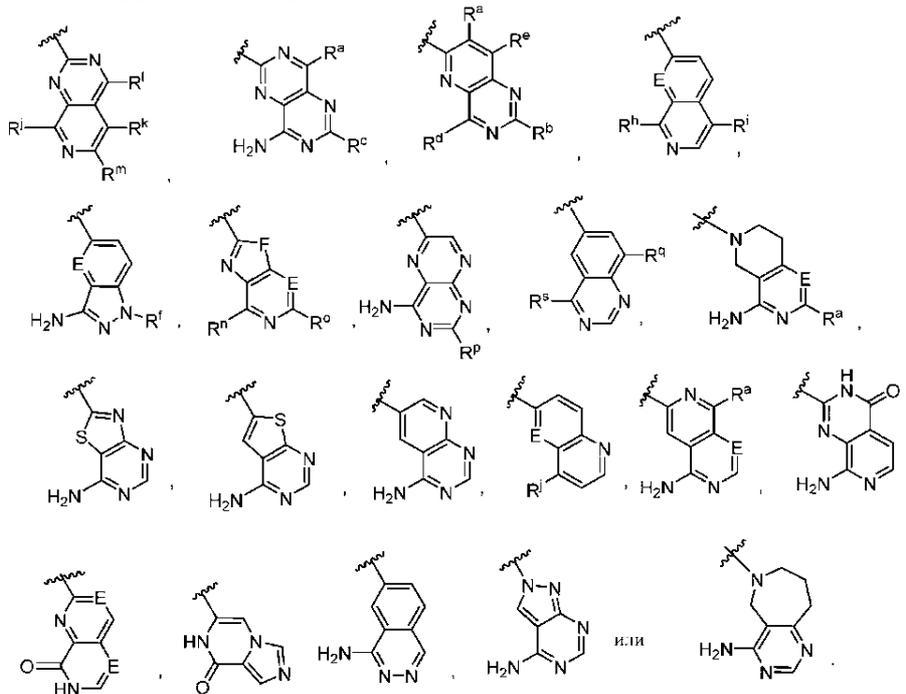
A



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

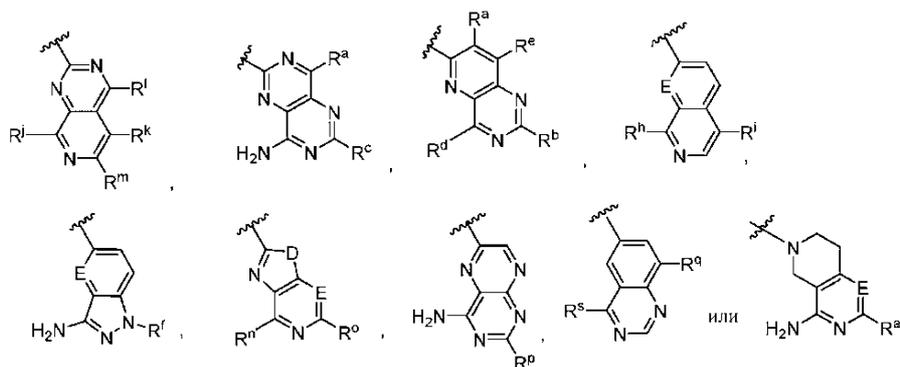
B

функциональная группа представляет собой



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

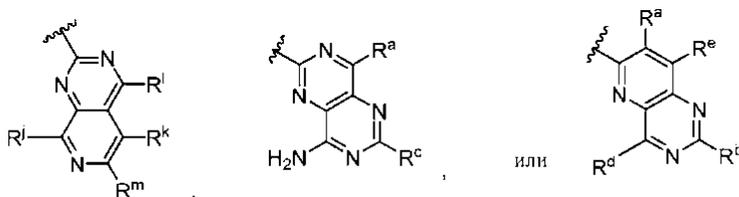
B



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа представляет собой

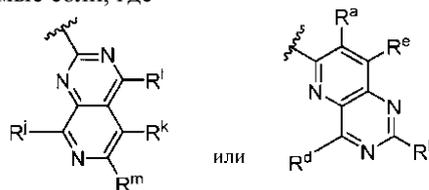
(B)



Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где

функциональная группа (B) представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где



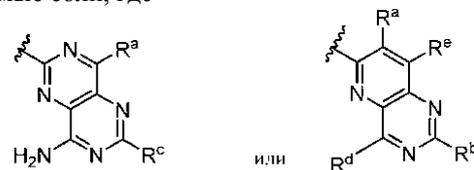
функциональная группа (B) представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где



функциональная группа (B) представляет собой

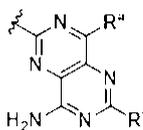
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где



функциональная группа (B) представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

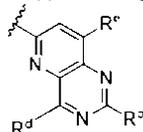
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

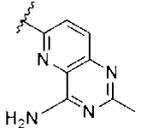
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

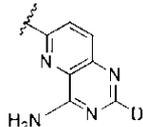
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

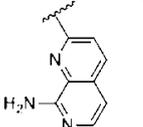
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

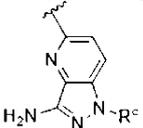
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

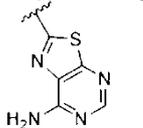
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

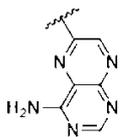
(B)



представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(B)

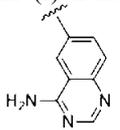


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(B)

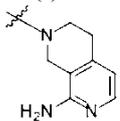


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(B)

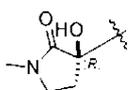


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(A)

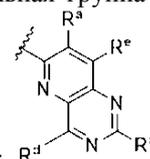


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

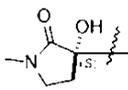
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(A)



(B)

представляет собой

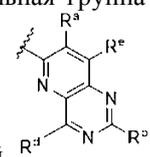


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

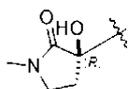
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(A)



(B)

представляет собой

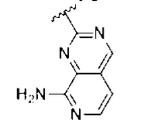


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

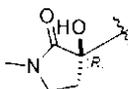
соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

(A)



(B)

представляет собой

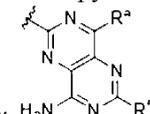


представляет собой

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой

соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

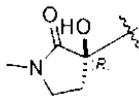
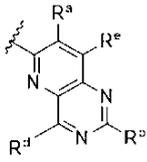
(A)



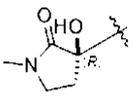
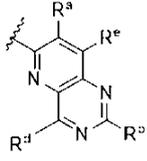
(B)

представляет собой

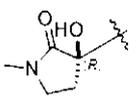
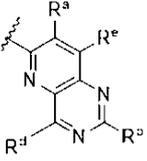



 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, а R<sup>e</sup> представляет собой H.

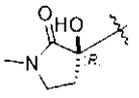
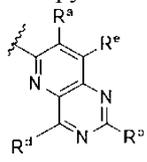
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 


 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, R<sup>e</sup> представляет собой H, а R<sup>d</sup> представляет собой N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>.

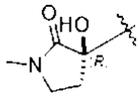
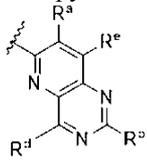
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 


 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, R<sup>e</sup> представляет собой H, R<sup>d</sup> представляет собой N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, а R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>.

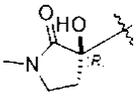
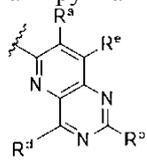
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 


 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, R<sup>a</sup> представляет собой H, R<sup>e</sup> представляет собой H, R<sup>d</sup> представляет собой N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, а R<sup>7</sup> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 

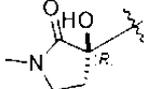
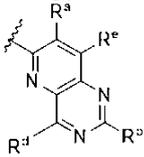

 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, R<sup>a</sup> представляет собой H, R<sup>e</sup> представляет собой H, R<sup>d</sup> представляет собой N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>, R<sup>b</sup> представляет собой CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, а R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа 

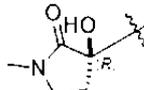
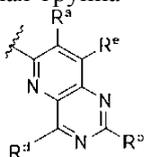

 представляет собой функциональная группа  представляет собой  , R<sup>3</sup>  
 представляет собой H, R<sup>a</sup> представляет собой H, R<sup>e</sup> представляет собой H, R<sup>d</sup> представляет собой

$N(R^6)R^7$ ,  $R^b$  представляет собой  $CH_3$ ,  $R^6$  представляет собой H, а  $R^7$  представляет собой H.

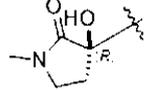
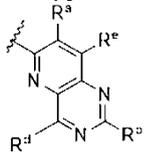
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

представляет собой , функциональная группа  представляет собой ,  $R^3$  представляет собой H,  $R^a$  представляет собой H,  $R^c$  представляет собой H,  $R^d$  представляет собой  $N(R^6)R^7$ ,  $R^b$  представляет собой  $CH_3$ , а  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы , где m равно 0 или 1, а p равно 0 или 1.

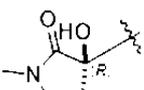
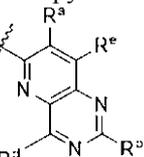
Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

представляет собой , функциональная группа  представляет собой ,  $R^3$  представляет собой H,  $R^a$  представляет собой H,  $R^c$  представляет собой H,  $R^d$  представляет собой  $N(R^6)R^7$ ,  $R^b$  представляет собой  $CH_3$ , а  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы , где m равно 0, а p равно 0;

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

представляет собой , функциональная группа  представляет собой ,  $R^3$  представляет собой H,  $R^a$  представляет собой H,  $R^c$  представляет собой H,  $R^d$  представляет собой  $N(R^6)R^7$ ,  $R^b$  представляет собой  $CH_3$ , а  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы , где m равно 1, а p равно 0.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, где функциональная группа

представляет собой , функциональная группа  представляет собой ,  $R^3$  представляет собой H,  $R^a$  представляет собой H,  $R^c$  представляет собой H,  $R^d$  представляет собой  $N(R^6)R^7$ ,  $R^b$  представляет собой  $CH_3$ , а  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием функциональной группы , где m равно 1, а p равно 1.

Иллюстративные варианты осуществления соединений формулы (I) представляют собой соединения

(*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*S*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;

(*R*)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(3-амино-1*H*-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-

(трифторметокси)фенил)этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-  
 ол;  
 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-  
 ил)бут-3-ин-2-ол;  
 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-  
 пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-  
 3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-  
 дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-  
 дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7H-  
 пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-  
 ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-  
 (тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-

ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;

- (*S*)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (*S*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;
- (*R*)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-

а]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(4-аминофталазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(триформетил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-8-амино-2-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-карбонитрил;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

2-(3-((1H-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-амин;

(R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминогиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(*R*)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-карбоксилат;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(*S*)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил;

(R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9*H*-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

- (*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*S*)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*S*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*S*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол;
- (*S*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил-6-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-*mpet*-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(гидрокси-метил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1*H*-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1*H*-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

- (*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-((3-(7-аминогиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(*5H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-(7-аминогиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-[3-(7-аминогиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилзоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-8-он;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(*5H*)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-6-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(*3H*)-он;
- (*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;
- ((*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пиримидо[5,4-*c*]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;
- (*S*)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)ацетамида;

(R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;

(R)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил-2-*d*)ацетамид;

(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил-2-*d*)метансульфонамид;

(*R*)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-6-((3-(3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-карбонитрил;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(метил-*d*<sub>3</sub>)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3*R*,4*S*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,4*R*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,4*S*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (3*S*,4*R*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(диформетил)пиразол-4-ил]окси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (3*R*)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (3*R*,5*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Иллюстративные варианты осуществления соединений формулы (I) представляют собой соединения

(*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
(*S*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
(*R*)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
(*R*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*S*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*S*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1*H*-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-он;  
 (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-

ол;

- 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;  
 (*R*)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;  
 (*R*)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (*S*)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (*R*)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7*H*-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-он;  
 (*R*)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (*R*)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (*R*)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (*R*)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (*R*)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (*R*)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-

гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-  
 ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-  
 (трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-  
 гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-  
 3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1*H*-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-  
 дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-  
 6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-  
 дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-  
 дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-  
 дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-  
 фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-  
 ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-  
 (2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

- (*R*)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (*R*)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;
- (*R*)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (*R*)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;
- (*R*)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (*R*)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (*R*)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-

гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминофталазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 2-(3-((1H-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-амин;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминогиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(*R*)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-карбоксилат;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(*S*)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-5-ил]пирозол-1-ил]бутаннитрил;

(*R*)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(6-амино-9-метил-9*H*-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропироло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;

(*R*)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5*H*-циклопента[*b*]пиридин-7-ол;

- (R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-*трет*-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидроксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;

(*R*)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[*b*]пиридин-7-ол;

1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;

(*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-пирролидин-2-он;

(*R*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

(*S*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(диформетил)-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(диформетил)-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-(фформетил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-*d*<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;

(*S*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;

(*R*)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(*R*)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7*H*-имидазо[1,5-*a*]пиразин-8-он;

(*R*)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5*H*)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-6-((3-(3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4(3*H*)-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6*H*-пиримидо[5,4-*c*]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(*R*)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;

(*R*)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;

(*R*)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)-*N*-метилазетидин-3-карбоксамид;

(*R*)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-2-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(*R*)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил-2-*d*)ацетамид;

(*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,5*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,5*S*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(*R*)-*N*-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-ил-2-*d*)метансульфонамид;

(*R*)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(*R*)-6-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-карбонитрил;

(*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(метил-*d*<sub>3</sub>)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*S*)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3*R*,4*S*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3*R*,4*R*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,4*S*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3*S*,4*R*\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]окси-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3*R*)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(*R*)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Иллюстративные варианты осуществления соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-*d*]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропироло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1*H*-пирразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой

соединения

(*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-*a*]имидазол-7-ол;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*S*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(*1H*)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*S*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(*R*)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*S*)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил-2-*d*)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (*R*)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты соединений формулы (I) представляют собой соединения

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой способы лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью NIK, включающие введение требующего такого лечения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного из представленных выше соединений.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой способы лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью NIK, включающие введение требующего такого лечения пациенту эффективного количества по меньшей мере одного из представленных выше соединений, где заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой по меньшей мере одно из следующих: рак, воспалительные заболевания, аутоиммунные расстройства, иммунодерматологические заболевания и метаболические расстройства.

Дополнительные иллюстративные варианты осуществления изобретения представляют собой способы лечения пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью NIK, включающие введение требующего такого лечения

пациенту эффективного количества по меньшей мере одного из представленных выше соединений, где заболевание, расстройство или медицинское состояние представляет собой по меньшей мере одно из следующих: СКВ, РА, РТПХ, отторжение трансплантата, синдром Шегрена, вульгарная пузырчатка, ладонно-подошвенный пустулез, гнойный гидраденит, ожирение и диабет.

Дополнительные варианты осуществления изобретения представляют собой фармацевтические композиции, каждая из которых содержит эффективное количество по меньшей мере одного из приведенных выше соединений или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения изобретения, включая их фармацевтически приемлемые соли, отдельно или в комбинации (совокупно называемые "активным агентом" или "активными агентами"), можно использовать в качестве ингибиторов NIK в способах изобретения. Такие способы модулирования активности NIK включают воздействие на NIK эффективного количества по меньшей мере одного активного агента настоящего изобретения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор NIK используется у пациента, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного активностью NIK, например, такое как описанные в настоящем документе. Симптомы или состояния заболевания подразумеваются включенными в объем понятия "заболевания, расстройства или медицинские состояния".

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам применения описанных в настоящем документе активных агентов для лечения пациентов, у которых диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или которые страдают от заболевания, расстройства или медицинского состояния, опосредованного NIK. Используемый в настоящем документе термин "лечить" или "лечение" относится к назначению активного агента или композиции в соответствии с настоящим изобретением пациенту для получения желательного терапевтического или профилактического благоприятного эффекта посредством модуляции активности NIK. Лечение включает обращение течения, облегчение, ослабление, замедление прогрессирования, уменьшение тяжести или профилактику заболевания, расстройства или состояния, или одного или более симптомов такого заболевания, расстройства или состояния, опосредованного модуляцией активности NIK. Термин "пациент" относится к млекопитающему пациенту, требующему такого лечения, такому как человек. Термин "ингибиторы" или "ингибитор" обозначает соединения, которые снижают, предупреждают, деактивируют экспрессию, десенсибилизируют или выполняют понижающую регуляцию экспрессии или активности NIK.

Применительно к ингибированию мишени "эффективное количество" означает количество, достаточное для ингибирующего воздействия на активность NIK.

В способах лечения в соответствии с изобретением эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением назначается субъекту, у которого диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние или который страдает от заболевания, расстройства или медицинского состояния. Термин "эффективное количество" означает количество или дозировку, которые достаточны для достижения по существу желательного терапевтического или профилактического эффекта для пациентов, которым необходимо такое лечение при указанном заболевании, расстройстве или медицинском состоянии. Для человека с массой тела 70 кг иллюстративной приемлемой дозировкой является количество от около 1 до 1000 мг/день, принимаемое за один или множество раз.

После улучшения состояния пациента, облегчения симптомов заболевания или расстройства можно корректировать дозу для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка, или частота введения, или и то и другое могут быть снижены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается требуемый терапевтический или профилактический эффект. Разумеется, если проявления симптомов ослаблены до приемлемого уровня, лечение можно прекратить. Однако при рецидиве симптомов пациенту может потребоваться долговременное периодическое лечение.

В состав соответствующей целям изобретения фармацевтической композиции входит эффективное количество по меньшей мере одного активного агента в соответствии с изобретением.

Фармацевтически приемлемые наполнители, обычно используемые в фармацевтических композициях, представляют собой вещества, которые являются нетоксичными, биологически переносимыми и иным образом биологически подходящими для введения пациенту, такие как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента, а также совместимое с этим агентом. Примеры таких эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением фармацевтически приемлемых эксципиентов и методик приготовления, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции могут быть получены для любого одного из множества способов введения, таких как внутривенная инфузия, подкожная инъекция, местное нанесение или пероральное введение.

Для перорального введения активные агенты изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток, капсул или гранул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения активные агенты могут быть смешаны с получением дозы, например, для человека с массой тела 70 кг, от около 1 до около 1000 мг/день, предназначенной для приема за один или множество раз, в качестве иллюстративного диапазона.

Таблетки для перорального введения могут включать в себя активный(-ые) компонент(-ы), смешанный(-ые) с совместимыми фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как разбавители, вещества для улучшения распадаемости таблеток, связывающие вещества, смазывающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и консерванты. Приемлемые инертные наполнители включают в себя карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т.п. Иллюстративные примеры жидких эксципиентов для перорального введения могут включать в себя этанол, глицерин, воду и т.п. Примеры компонентов для улучшения распадаемости таблеток включают крахмал, поливинилпирролидон (PVP), крахмала натрия гликолят, микрокристаллическую целлюлозу и альгиновую кислоту. Связывающие агенты могут включать в себя крахмал и желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь кишечнорастворимое покрытие. Дополнительное покрытие, которое можно использовать, включает в себя покрытия, выполненные с возможностью высвобождения соединения или активного агента в зависимости от времени, pH или бактериального содержания.

Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы или капсулы из (гидроксипропил)метилцеллюлозы. Для приготовления твердых желатиновых капсул активные компоненты могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть приготовлены путем смешивания активного ингредиента с маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, вазелиновым маслом, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем. Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т.п.); неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксибензоат или сорбиновую кислоту); смазывающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

Активные агенты данного изобретения также можно вводить непероральным образом. Например, композиции могут быть приготовлены для ректального введения в виде суппозитория, клизмы или пены. В случае композиций для парентерального введения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное введение, агенты изобретения могут быть приготовлены в виде стерильных водных растворов или суспензий с добавлением соответствующих буферных растворов до получения требуемых значений pH и изотоничности, либо в виде парентерально приемлемого масла. Приемлемые водные несущие среды включают в себя раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Подобные лекарственные формы могут быть приготовлены в виде однократной формы, такой как ампулы или одноразовые приспособления для инъекций, в виде многократной формы, такой как флаконы, из которых может быть отобрано требуемое количество препарата, или в твердой форме или форме первичного концентрата, который может быть использован для приготовления композиций для инъекций. Типичные дозы для инфузии находятся в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин вещества в виде смеси с фармацевтическим носителем в течение промежутка времени от нескольких минут до нескольких дней.

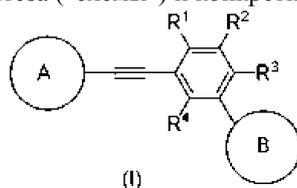
Для местного применения агенты могут быть смешаны с фармацевтическим носителем. В другом способе введения агенты изобретения могут применяться в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

Альтернативно в способах изобретения активные агенты могут быть введены путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде спрея, содержащего также соответствующий носитель.

Варианты осуществления настоящего изобретения обеспечивают ингибиторы NIK, предназначенные для профилактики и/или уменьшения чрезмерного воспалительного ответа.

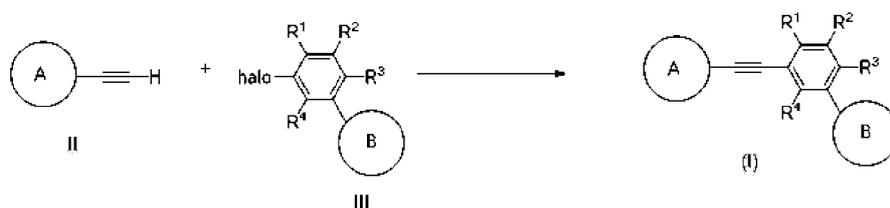
Иллюстративные соединения, используемые в способах настоящего изобретения, описаны ниже со

ссылкой на иллюстративные схемы синтеза ("схемы") и конкретные примеры их получения.



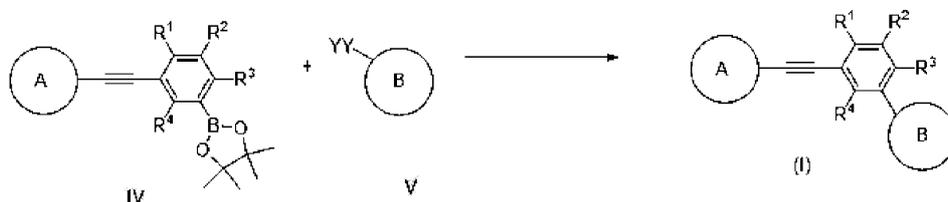
Для иллюстрации, но не для ограничения, соединения формулы (I) получают в соответствии со следующими общими процедурами получения, приведенными на схемах 1-2. Как будет очевидно средним специалистам в данной области, для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом так, чтобы желаемые заместители можно было провести через схему реакции с защитой или без нее (в зависимости от ситуации) с получением желаемого продукта. Альтернативно вместо желаемого заместителя можно ввести приемлемую группу, которая может быть проведена через схему реакции и затем заменена при необходимости на желаемый заместитель. Если не указано иное, все переменные на схемах 1-2 определены, как указано выше со ссылкой на формулу (I).

Схема 1



Как показано на схеме 1, реакция перекрестного сочетания соединения II с соединением III обеспечивает соединения формулы (I). Добавление соединения II к соединению III с приемлемым палладиевым катализатором, таким как  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  или  $(\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3])_2$ , основанием, таким как диизопропилэтиламин, ТЕА или их смеси, медным катализатором, таким как  $\text{CuI}$ , в растворителе, таком как ТГФ, 1,4-диоксан, ацетонитрил, DMF или их смеси, при температуре около 40-100°C с использованием микроволнового или традиционного нагрева в течение около 2-4 ч обеспечивает получение соединений формулы (I).

Схема 2



Соединения формулы (I) также получают посредством альтернативной реакции перекрестного сочетания с использованием соединений IV и V. Заместитель YY в соединении V представляет собой хлор, бром, йод или  $-\text{SCH}_3$ . В этих реакциях соединения IV и V сочетают с приемлемым палладиевым катализатором, таким как палладий(II)бис(трифенилфосфин) дихлорид ( $\text{Pd}(\text{PPh}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2)$ ), предкатализатор XPhos-Pd-G2 (хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ),  $\text{PdP}(\text{Ph})_3_4$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})_2$  или мезилат [(ди(1-адамантил)-н-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II), [(ди(1-адамантил)-бутилфосфин)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II)метансульфонат, основанием, таким как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , или их смесями в растворителе, таком как  $\text{H}_2\text{O}$ , 1,4-диоксан, этанол, толуол, 1,2-диметоксиэтан, или их смесями при температуре в диапазоне от около 40 до 100°C в течение около 2-16 ч с использованием микроволнового или традиционного нагрева.

При наличии защитной группы в соединении формулы (IV) или (V) добавляют конечную стадию снятия защиты с использованием условий, известных специалистам в данной области, с образованием соединения формулы (I). Например, если для защиты анилиновой группы используют диметоксибензильную группу, ее можно удалить с использованием реагента, такого как DDQ или цериевого нитрата аммония, в растворителе, таком как DCM, вода или их смеси. Если защитная группа представляет собой фенилсульфонамид, то основание, такое как  $\text{LiOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{KOH}$ , можно использовать в приемлемом растворителе, таком как ТГФ, 1,4-диоксан, в комбинации с водой и/или  $\text{MeOH}$ .

В следующих конкретных примерах более подробно проиллюстрированы варианты осуществления в пределах объема изобретения.

Если не указано иное, для получения описанных в приведенных ниже примерах соединений и соответствующих аналитических данных использовали следующие экспериментальные и аналитические

протоколы.

Если не указано иное, реакционные растворы перемешивали при комнатной температуре в атмосфере  $N_{2(g)}$  либо  $Ar_{(g)}$ . Когда растворы были "концентрированными досуха", их концентрировали с использованием роторного испарителя при пониженном давлении, когда растворы были "осушенными", для этого, как правило, использовали осушающий агент, такой как  $MgSO_4$  или  $Na_2SO_4$ . Колоночная флэш-хроматография (ФХС) с нормальной фазой выполнялась на силикагеле с предварительно упакованными силикагелевыми колонками, такими как RediSep®, с использованием этилацетата (EtOAc)/гексанов,  $CH_2Cl_2/MeOH$  или  $CH_2Cl_2/10\% 2N NH_3$  в MeOH в качестве элюента, если не указано иное.

Тонкослойная хроматография выполнялась на пластинах с предварительно нанесенным силикагелевым покрытием, например Merck 60 F<sub>254</sub> 2,5×7,5 см 250 мкм или 5,0×10,0 см 250 мкм. Препаративная тонкослойная хроматография выполнялась на пластинах с предварительно нанесенным силикагелевым покрытием, например EM Science 60 F<sub>254</sub> 20 см × 20 см, 0,5 мм с концентрирующей зоной 20 см × 4 см. Микроволновые реакции проводили в микроволновом реакторе, таком как CEM Discover®, Biotage Initiator™ или Optimizer™, при указанных температурах. Если не указано иное, масс-спектры получали на масс-спектрометре, например Agilent серии 1100 MSD, с использованием ионизации электрораспылением (ИЭР) в позитивном режиме. Расчетная масса соответствует точной массе. Спектры ЯМР получали на спектрометре ЯМР, например спектрометре Bruker модели DPX400 (400 МГц), DPX500 (500 МГц), DRX600 (600 МГц). Формат данных <sup>1</sup>H ЯМР представлен ниже: Химический сдвиг в ч/млн в сторону слабого поля относительно сигнала резонанса эталонного соединения тетраметилсилана (мультиплетность, константа взаимодействия J в Гц, интеграция).

Соли трифторуксусной кислоты получали путем очистки продукта реакции с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, при этом конечные продукты выделяли в виде одно-, двух- или трехосновных солей трифторуксусной кислоты.

Соли трифторуксусной кислоты или гидрохлоридные соли соединений формулы (I) преобразуются в свои соответствующие свободные основания путем разделения любой из таких солей между насыщенной водной фазой бикарбоната натрия и подходящим органическим растворителем, таким как этилацетат или дихлорметан. После разделения органический слой затем отделяют, а водный слой дважды экстрагируют приемлемым органическим растворителем. Для окончательного получения свободного основания объединенные органические экстракты промывают солевым раствором и концентрируют досуха. Некоторые из примеров, представленных ниже, относятся к свободному основанию, а соответствующее описание заканчивается получением соответствующей соли, такой как соль трифторуксусной кислоты или гидрохлоридная соль. Следует понимать, что свободное основание в таких примерах получают методом, известным специалистам в данной области, например, методом разделения и сушки, описанным выше.

При указании выхода в процентах такой выход относится к массе вещества, для которого указывается выход, по отношению к максимально достижимому количеству данного вещества в конкретных стехиометрических условиях. Если не указано иное, все приводимые в процентах концентрации реактивов относятся к массовым соотношениям. Независимо от того, указано ли это явным образом или нет, выходы, приведенные в следующих примерах, вычисляют по отношению к высшей форме соединения, для которого указан любой такой выход.

Химические названия были образованы с помощью программ ChemDraw Ultra 17.1 (CambridgeSoft Corp., Кембридж, Массачусетс, США) или OEMetaChem V1.4.0.4 (Open Eye).

В настоящем документе используются представленные ниже аббревиатуры и сокращения.

Таблица 1

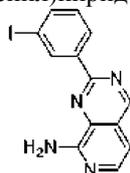
Используемые аббревиатуры и сокращения

Ac	ацил или ацетил
ACN или MeCN	ацетонитрил
AcOH или HOAc	уксусная кислота
i-BCF	изобутилхлорформат
BINAP	(2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил)
уш.	уширенный
Bu	бутил

(Boc) <sub>2</sub> O	ди-трет-бутилдикарбонат
n-BuOH	<i>n</i> -бутанол
t-BuOK	<i>трет</i> -бутоксид калия
t-BuONO	трет-бутил нитрит
CD <sub>3</sub> MgI	метил-d <sub>3</sub> -йодид магния
CH(OEt) <sub>3</sub>	триэтилортоформиат
(CF <sub>3</sub> COO) <sub>2</sub> IPh	[бис(трифторацетокси)йод]бензол
Cu(OAc) <sub>2</sub>	ацетат меди(II)
d	дублет
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
DEA	диэтиламин
DIBAL-H	диизобутилалюминия гидрид
DIEA или DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DME	диметоксиэтан
DMF	N, N-диметилформамид
DMF-DMA	N, N-диметилформамид диметилацеталь
DMSO	диметилсульфоксид
ИЭР	Ионизация электрораспылением
Et	этил
Et <sub>2</sub> NH	диэтиламин
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
EtONa	этоксид натрия
КФХ	колоночная флэш-хроматография
h	час (-ы)
HEX	гексан
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
Гц	Герц
ICl	монохлорид йода

IPA	Изопропанол
KOAc	ацетат калия
LDA	динизопропиламид лития
LiHMDS	бис(триметилсилил)амид лития
ммоль	миллимоли
m/z	отношение массы к заряду
M+	родительский молекулярный ион
Me	метил
MeI	метилйодид
Me <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	диметилсульфат
мин	минута (-ы)
МС	масс-спектрометрия
MTBE	<i>трет</i> -бутил-метилвый эфир
NMP	N-метил-2-пирролидон
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
н/и	не исследован
PdCl <sub>2</sub> (Cy*Phine) <sub>2</sub>	дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладий(II)
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> or PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(dtbpf)Cl <sub>2</sub>	[1,1'-бис(ди- <i>трет</i> -бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид
Pd(OAc) <sub>2</sub>	ацетат палладия(II)
PhI(OAc) <sub>2</sub>	(диацетоксийод)бензол
PhSiH <sub>3</sub>	фенилсилан
<i>i</i> -PrMgCl	хлорид изопропилмагния
Pt/C	платина на углеводе
ПТФЭ	политетрафторэтилен
к. т.	комнатная температура
СЖХ	сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAI	йодид тетрабутиламмония
TEA или Et <sub>3</sub> N	триэтиламин
ТЕМПО	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
TFA	трифторуксусная кислота
Tf <sub>2</sub> O	трифторметансульфоновый ангидрид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТМЭДА	N, N,N, N-тетраметилэтилендиамин
TMSBr	бромтриметилсилан
TsOH.H <sub>2</sub> O	моногидрат <i>p</i> -толуолсульфоновой кислоты
об./об.	соотношение объема к объему

Промежуточное соединение 1: 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-амин.



Стадия А: 3-амино-2-хлоризоникотиновая кислота. Круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли метил 3-амино-2-хлоризоникотинатом (240 г, 1,29 ммоль), MeOH (1,44 л) и водой (0,48 л). К полученному раствору добавляли NaOH (139 г, 3,47 ммоль) в воде (1,20 л) и смесь перемешивали при 25-30°C. Через 2 ч смесь разбавляли водой (0,72 л) и нейтрализовали концентрированной HCl (290 мл, 12 М). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин. Твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой (240 мл × 2) и высушивали под вакуумом при 50-55°C с получением 3-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (224 г, 100%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 186,0; полученное m/z, 187,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,66 (уш с, 1H), 7,62 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,84 (уш с, 2H).

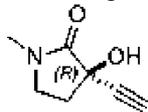
Стадия В: 3-амино-2-хлоризоникотинамид. Круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли 3-амино-2-хлоризоникотиновой кислотой (210 г, 1,22 моль), ацетонитрилом (2,10 л) и карбонилдиимидазолом (236 г, 1,46 моль). Полученную смесь перемешивали при 20-30°C в течение 1 ч перед вливанием в 20 мас.% охлажденного водного раствора аммиака (2,56 л). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали водой (0,42 л × 2) и сушили под вакуумом при 50-55°C с получением 3-амино-2-хлоризоникотинамида (142 г, 68,1%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O, - 171,0; полученное m/z, 172,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,18 (уш с, 1H), 7,67 (уш с, 1H), 7,61 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=4,0 Гц, 1H), 6,76 (уш с, 2H).

Стадия С: 4-(аминометил)-2-хлорпиридин-3-амин в форме гидрохлоридной соли. Круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли 3-амино-2-хлоризоникотинамидом (24,3 г, 142 ммоль) и ТГФ (100 мл). Колбу продували азотом и нагревали до 40-45°C. Раствор NH<sub>3</sub> и ТГФ (1,00 л, 1 М) добавляли по каплям в течение 1 ч, поддерживая внутреннюю температуру 40-45°C. Полученную смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч, затем гасили MeOH (95,3 г, 2,98 моль). Затем реакционной смеси давали остыть и добавляли 30 мас.% раствора HCl в EtOH (31,3 г, 284 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 1 ч. Суспензию фильтровали и полученное твердое вещество промывали ТГФ (48 мл × 2) с последующим сушкой под вакуумом при температуре 50-55°C с получением 4-(аминометил)-2-хлорпиридин-3-амин гидрохлоридной соли (26,5 г, 81%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующей стадии синтеза.

Стадия D: 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин. Круглодонную колбу объемом 250 мл наполняли 3-йодбензальдегидом (18,1 г, 115 ммоль), PhI(OAc)<sub>2</sub> (62,9 г, 195 ммоль), DCM (150 мл) и 4-(аминометил)-2-хлорпиридин-3-амин гидрохлоридной солью (15,0 г, 65 ммоль) при 25°C. Через 2 ч полученную смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (9,0 г, 38%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClIN<sub>3</sub>, - 366,9; полученное m/z, 367,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия E: 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Реактор высокого давления объемом 2 л наполняли 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидином (43,0 г, 0,12 моль) и раствором NH<sub>3</sub> (645 мл, 2 М в IPA). Реактор герметизировали и нагревали до 125-130°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали, концентрировали до 100 мл, разбавляли водой (430 мл) и перемешивали при 20-25°C в течение 2 ч. Продукт выделяли фильтрованием и высушивали с получением 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (35 г, 84%) в виде бледного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>, - 348,0; полученное m/z, 349,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Стадия А: трет-бутил-3-(метиламино)пропаноат. Круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли метиламином (500 мл, 3,48 моль, 30 мас.% EtOH) и EtOH (500 мл) с последующим добавлением по каплям трет-бутилакрилата (100 г, 0,78 моль) в течение 3 ч при 20-25°C. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, а затем концентрировали досуха с получением трет-бутил 3-(метиламино)пропаноата (124 г) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>, - 159,1; полученное m/z, 160,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,79 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,41 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H).

Стадия В: трет-бутил 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат. Реактор со стеклянной футеровкой объемом 50 л, оснащенный верхней мешалкой, наполняли трет-бутил 3-(метиламино)пропаноатом (900 г, 5,65 моль), диэтилоксалатом (827 г, 5,65 моль) и ТГФ (18 л). Полученную смесь нагревали до 50-55°C с последующим добавлением t-BuOK (633 г, 5,65 моль) по частям. После перемешивания в течение 1 ч смесь охлаждали до 20°C, концентрировали досуха и добавляли воду (5,00 л), что приводило к образованию суспензии. Уровень pH доводили до 1-2 водным раствором HCl и полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 1 ч с последующим

фильтрацией и сушкой с получением трет-бутил 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилата (940 г, 78%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,99 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,56 (с, 9H).

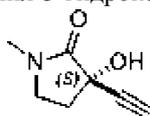
Стадия С: 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновая кислота. Круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли трет-бутил 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилатом (500 г, 2,34 моль) и TFA (2,00 л). Полученную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч, а затем концентрировали досуха. К остатку добавляли ацетонитрил (1,50 л) при перемешивании при 20-25°C в течение 1 ч. Продукт выделяли фильтрованием и высушивали с получением 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (357 г, 97%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,04-3,98 (м, 2H), 3,08 (с, 3H).

Стадия D: 1-метилпирролидин-2,3-дион. Круглодонную колбу объемом 20 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли 4-гидрокси-1-метил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислотой (1000 г, 6,360 моль) и ТГФ (15 л). Полученную смесь нагревали до 65°C. Через 4 ч смесь концентрировали досуха с получением 1-метилпирролидин-2,3-диона (712 г, 99%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,70 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,13 (с, 3H), 2,72 (т, J=5,7 Гц, 2H).

Стадия E: (рац)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. Круглодонную колбу объемом 10 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли этилмагниибромидом (3,50 л, 0,5 М в ТГФ). Колбу продували азотом и охлаждали до -10°C перед добавлением 1-метилпирролидин-2,3-диона (120 г, 1,06 моль) в течение 20 мин. Полученную смесь нагревали до 20-25°C и перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь гасили водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (120 г в 360 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) с последующим разбавлением DCM (3,50 л). После суспендирования в течение 1 ч суспензию фильтровали и фильтрат сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  (500 г) и обрабатывали активированным углем (24 г). Активированный уголь удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали под вакуумом досуха. Остаток суспендировали в МТВЕ (360 мл) при 20-25°C в течение 1 ч. Продукт выделяли фильтрованием с последующей сушкой с получением (рац)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (81 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 139,1; полученное m/z, 140,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,40 (дд, J=7,7, 5,3 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,21 (дт, J=12,7, 7,7 Гц, 1H).

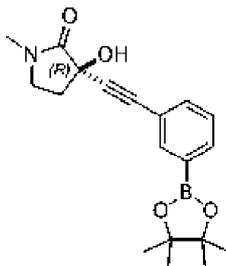
Стадия F: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. Энантиомеры (рац)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она разделяли с помощью хиральной препаративной СЖХ (CHIRALPAK AS-H 5 мкм, 5x25 см, подвижная фаза (80%  $\text{CO}_2$ ), 20% IPA (0,1% DEA)). Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с выходом (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (40%) и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (промежуточное соединение 3, 40%). Данные для (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 139,1; полученное m/z, 140,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,40 (дд, J=7,7, 5,3 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,21 (дт, J=12,7, 7,7 Гц, 1H).  $[\alpha]_D^{20}=-100,1$  (с=1,01 в MeOH).

Промежуточное соединение 3: (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 2, стадии F, позволило получить (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 139,1; полученное m/z, 140,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,40 (дд, J=7,7, 5,3 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,52-2,41 (м, 1H), 2,21 (дт, J=12,7, 7,7 Гц, 1H).  $[\alpha]_D^{20}=+90,5$  (с=1,19 в MeOH).

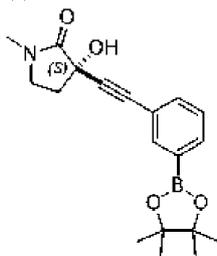
Промежуточное соединение 4: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



2-(3-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (9,22 г, 32,6 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (5,00 г, 35,9 ммоль) и диэтиламин (33,7 мл, 326 ммоль) суспендировали в дегазированном DMF (217 мл). Затем газообразный азот барботировали через

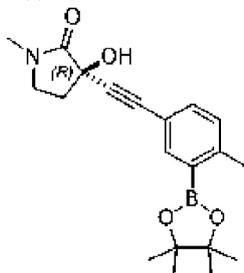
реакционную смесь в течение 5 мин. К смеси добавляли йодид меди(I) (1,24 г, 6,52 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (2,29 г, 3,26 ммоль) и трифенилфосфин (1,71 г, 6,52 ммоль). Реакционную смесь герметизировали и затем нагревали до 100°C в течение 30 мин. Затем полученную смесь пропускали через слой диатомита, такого как Celite®, промывали DMF и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью FCC (0% гексанов в течение 3 мин, 25-100% EtOAc/гексанов в течение 25 мин, 100% EtOAc в течение 3 мин) с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (7,50 г, 67,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>4</sub>, 341,18; полученное m/z, 342,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70-7,68 (м, 1H), 7,66 (дт, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,30 (с, 12H).

Промежуточное соединение 5: (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



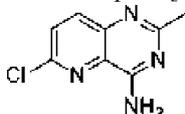
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4 с использованием 2-(3-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он с получением (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (880 мг, 85%) в виде твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>4</sub>, 341,18; полученное m/z, 342,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70-7,68 (м, 1H), 7,66 (дт, J=7,4, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (дт, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,41 (тд, J=7,6, 0,7 Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 3,37-3,32 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 1H), 1,30 (с, 12H).

Промежуточное соединение 6: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



Дегазированный азотом раствор DMF (150 мл) добавляли в 2-(5-бром-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (6,67 г, 22,4 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (3,45 г, 24,8 ммоль) и диэтиламин (23,2 мл, 224 ммоль) в круглодонной колбе. Затем азот барботировали через смесь в течение 5 мин с последующим добавлением йодида меди(I) (0,86 г, 4,49 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (1,58 г, 2,25 ммоль) и трифенилфосфина (1,18 г, 4,49 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и затем нагревали до 100°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комн. темп., пропускали через слой диатомита, такого как Celite®, промывали DMF и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (0% гексанов в течение 3 мин, 25%-100% этилацетата/гексанов в течение 25 мин, 100% этилацетата в течение 3 мин) с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (5,86 г, 73,5%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>4</sub>, - 355,2; полученное m/z, 356,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=7,9, 2,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,51-3,47 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 1H), 2,94 (д, J=1,8 Гц, 3H), 2,65-2,61 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,38-2,35 (м, 1H), 1,33 (с, 12H).

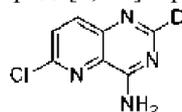
Промежуточное соединение 7: 6-хлор-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Флакон, содержащий 3-амино-6-хлорпиколинонитрил (100 мг, 0,65 ммоль), наполняли гидрохлоридной солью этанимида (57,0 мг, 0,98 ммоль), трехосновным фосфатом калия (553 мг, 2,6

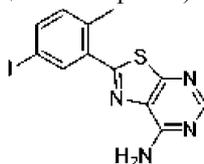
ммоль) и ТГФ (3 мл). Флакон герметизировали и нагревали до 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. К остатку добавляли воду (3 мл) при 70°C. После перемешивания в течение 30 мин полученную смесь охлаждали до комн. темп. и перемешивали в течение еще 30 мин. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и промывали последовательно водой (3 мл) и Et<sub>2</sub>O (10 мл) с получением 6-хлор-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (70 мг, 55%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>, - 194,04; полученное m/z, 195,04 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 2,63 (с, 3H).

Промежуточное соединение 8: 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин.



В круглодонную колбу объемом 1 л поместили мешалку, 3-амино-6-хлорпиколинонитрил (22,0 г, 0,14 моль), формамид-d<sub>3</sub> (20,6 г, 0,43 моль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (122 г, 0,57 моль) и циклопентилметилэфир (440 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Затем реакционную смесь фильтровали и осадок суспендировали в воде (100 мл) при 20°C в течение 3 ч. Твердое вещество выделяли фильтрованием и высушивали с получением 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амина (23,9 г, 94%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>DClN<sub>4</sub>, - 181,0; полученное m/z, 182,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05 (уш с, 1H), 7,95 (уш с, 1H), 7,88 (д, J=8,8 Гц, 1H).

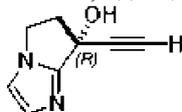
Промежуточное соединение 9: 2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин.



Стадия А: N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамид. Круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, последовательно наполняли 5,6-диаминопиримидин-4(3H)-оном (47,3 г, 375 ммоль), 5-йод-2-метилбензойной кислотой (108 г, 412 ммоль), DMF (710 мл) и DIEA (153 г, 1,18 моль). Колбу продували азотом и охлаждали до 0-10°C перед добавлением 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (148 г, 390 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0-10°C перед нагревом до комн. темп. при перемешивании в течение 18 ч. Смесь разбавляли ацетонитрилом (709 мл) при непрерывном перемешивании в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали ацетонитрилом (190 мл × 3). Фильтрованный осадок собирали и высушивали под вакуумом при 50-55°C с получением N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамида (108 г, 78,0%) в виде светло-коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 2H), 2,35 (с, 3H).

Стадия В: 2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин. Круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, наполняли N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамидом (110 г, 297 ммоль), пиридином (1,10 л) и P<sub>2</sub>S<sub>5</sub> (165 г, 742 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Смесь концентрировали досуха, разбавляли ацетонитрилом (550 мл) и нейтрализовали 1N HCl (1,20 л). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, суспензию фильтровали, промывали MeOH (110 мл × 3) и высушивали под вакуумом при 50-55°C. Полученное твердое вещество дополнительно очищали путем добавления MeOH (1150 мл) при 60°C и перемешивания в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом при 50-55°C для получения 2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (88,4 г, 80,8%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,33 (с, 1H), 8,15 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 2H), 7,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).

Промежуточное соединение 10: (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол.



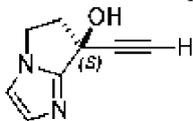
Стадия А: 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали атмосферу азота, наполняли 1H-имидазолом (200 г, 2,93 моль), проп-2-еналем (247 г, 4,41 моль), AcOH (12,3 г, 205 ммоль) и диоксаном (2,00 л). Полученный раствор перемешивали в течение 4 ч при 100°C. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (DCM/MeOH (30:1)) с получением 6,7-дигидро-5H-пирроло [1,2-a]имидазол-7-ола (125 г, 34,3%) в виде белого твердого вещества. МС(ИЭР):

масса, рассчитанная для  $C_6H_8N_2O$ , - 124,0; полученное  $m/z$ , 125,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 5,6-дигидро-7Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали атмосферу азота, наполняли 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-олом (125 г, 1,00 моль), DCM (2,5 л) и  $MnO_2$  (615 г, 7,10 моль). Полученный раствор перемешивали при 25°C. Через 72 ч твердые вещества удаляли фильтрованием. Полученную смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (DCM/MeOH (30:1)) с получением 5,6-дигидро-7Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-она (67 г, 54,5%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_8N_2O$ , - 122,0; полученное  $m/z$ , 123,0  $[M+H]^+$ .

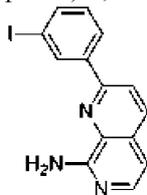
Стадия С: (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ол и (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ол. К перемешиваемой смеси 5,6-7Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-она (67,0 г, 549 ммоль) в DCM (1,5 л) добавляли по каплям бром(этинил магний) (213 г, 1,65 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 25°C. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (500 мл). Полученную смесь концентрировали и экстрагировали этилацетатом (1 л × 2). Объединенные органические экстракты промывали водой (500 л) и соевым раствором (500 л). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (DCM:MeOH (20:1)) с получением 7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (23,9 г, 29,4%) в виде белого твердого вещества. Энантимеры рацемического 7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола разделяли с помощью хиральной препаративной СЖХ (CHIRALPAK AD-33,0×100 мм, 3 мкм; подвижная фаза, EtOH (0,1% DEA); от 10 до 50% через 4,0 мин, выдерживали в течение 2,0 мин при 50%; 2 мл/мин. Температура колонки: 35°C. Уф-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с получением (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (6,2 г) в виде белого твердого вещества и (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (промежуточное соединение 11, 5,6 г) в виде белого твердого вещества. Данные для (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло [1,2-а]имидазол-7-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8N_2O$ , - 148,0; полученное  $m/z$ , 149,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,12-7,00 (м, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,14 (с, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,83-2,78 (м, 1H).  $[\alpha]_D^{20}=-60,7$  (с=0,29 в MeOH).

Промежуточное соединение 11: (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 10, стадия С, позволило получить (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ол (5,6 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8N_2O$ , - 148,0; полученное  $m/z$ , 149,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,12-7,00 (м, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,14 (с, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,83-2,78 (м, 1H).  $[\alpha]_D^{20}=+59,6$  (с=0,27 в MeOH).

Промежуточное соединение 12: 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8-амин.



Стадия А: 6-хлор-3-метилпиколинамид. К смеси 6-хлор-3-метилпиколиновой кислоты (450 г, 2,62 моль) в DCM (3,00 л) добавляли  $(COCl)_2$  (466 мл, 5,32 моль) по каплям с последующим медленным добавлением DMF (38,3 мл, 498 ммоль) в течение 30 мин при 0°C. Через 2 ч полученную смесь нагревали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток разбавляли DCM (500 мл) и добавляли по каплям к  $NH_3 \cdot H_2O$  (3,70 л, 24,0 моль, 25,0% об./об. раствор  $NH_3$ ) при 0°C. Через 3 ч полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 6-хлор-3-метилпиколинамида (390 г, 78,5%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,89 (уш с, 1H), 7,79 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,59 (уш с, 1H), 7,53 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,45 (с, 3H).

Стадия В: (E)-6-хлор-N-((диметиламино)метил)-3-метилпиколинамид. К смеси 6-хлор-3-метилпиколинамида (195 г, 1,14 моль) в ТГФ (1,20 л) добавляли DMF-DMA (699 мл, 5,26 моль) одной частью при комн. темп. Полученную смесь нагревали до 90°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха с получением (E)-6-хлор-N-((диметиламино)метил)-3-метилпиколинамида в виде черно-коричневого масла (540 г), которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: 2-хлор-1,7-нафтиридин-8(7H)-он. К смеси (E)-6-хлор-N-((диметиламино)метил)-3-метилпиколинамида (180 г, 798 ммоль) в ТГФ (900 мл) добавляли t-BuOK (798 мл, 1,00 М в ТГФ) одной частью при комн. темп. Коричневую смесь нагревали до 90°C. Через 3 ч смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли лед (200 г), уровень pH доводили до 4 с

помощью 1 М НСl и добавляли MeCN (400 мл). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем смесь медленно охлаждали до 25°C и перемешивали в течение еще 8 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и высушивали под вакуумом с получением 2-хлор-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (276 г, выход 63,9%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O, - 180,0; полученное m/z, 181,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,21 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,97 Гц, 1H), 6,60 (д, J=6,97 Гц, 1H).

Стадия D: 2(3-аминофенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-он. К смеси 2-хлор-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (113 г, 626 ммоль) в толуоле (678 мл), MeOH (339 мл) и H<sub>2</sub>O (113 мл) в атмосфере азота добавляли (3-аминофенил)бороновую кислоту (103 г, 751 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (133 г, 1,25 моль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14,5 г, 12,5 ммоль). Полученную смесь нагревали до 90°C в течение 12 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., органический растворитель концентрировали и оставшуюся смесь выливали в воду (2,5 л). Полученную суспензию фильтровали и собранное желтое твердое вещество промывали водой (500 мл x 4). Желтое твердое вещество растирали с EtOAc (1,5 л) и высушивали с получением 2-(3-аминофенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (304 г, 83,8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O, - 237,1; полученное m/z, 238,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (уш с, 1H), 8,05-8,17 (м, 2H), 7,48 (т, J=1,83 Гц, 1H), 7,23-7,32 (м, 2H), 7,16 (т, J=7,76 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=1,47, 7,95 Гц, 1H), 6,55 (д, J=7,09 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H).

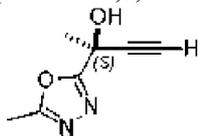
Стадия E: 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-он. К смеси 2-(3-аминофенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-он (80,0 г, 337 ммоль) и CuI (77,1 г, 405 ммоль), CH<sub>2</sub>I<sub>2</sub> (136 мл, 1,69 моль) в ТГФ (800 мл) добавляли t-BuONO (120 мл, 1,01 моль) при температуре 25°C. Затем полученную смесь нагревали до 70°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-она (200 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>IN<sub>2</sub>O, - 347,9; полученное m/z, 349,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия F: 8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин. 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8(7H)-он (330 г, 948 ммоль) по частям добавляли к POCl<sub>3</sub> (1,98 л, 21,3 моль) в круглодонной колбе объемом 5 л. Полученную смесь нагревали до 120°C. Через 12 ч POCl<sub>3</sub> удаляли из сосуда путем дистилляции при 120°C и оставшийся остаток гасили водой (3 л). Смесь доводили до pH=9 твердым NaHCO<sub>3</sub> и полученную смесь разделяли между этилацетатом (2 л) и водой (1 л). Органический слой отделяли, промывали гидроксидом аммония (800 мл x 3) и соевым раствором (600 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридина (80,0 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>, - 365,9; полученное m/z, 366,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия G: 2-(3-йодфенил)-N-(4-метоксибензил)-1,7-нафтиридин-8-амин. 8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин (75,0 г, 205 ммоль) добавляли к (4-метоксифенил)метанамину (265 мл, 2,05 моль) и полученную смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и уровень pH доводили до pH 1, используя 1 М НСl. Добавляли этилацетат (300 мл) и полученную смесь фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой и высушивали под вакуумом с получением 2-(3-йодфенил)-N-(4-метоксибензил)-1,7-нафтиридин-8-амин в виде желтого твердого вещества (61,0 г, 89,0%), которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>IN<sub>3</sub>O, - 467,1; полученное m/z, 468,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,27 (уш с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,60-8,65 (м, 1H), 8,56-8,47 (м, 2H), 7,92 (д, J=7,82 Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,97 Гц, 1H), 7,42-7,47 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,27 (д, J=6,97 Гц, 1H), 6,95-6,90 (м, 2H), 4,98 (уш с, J=6,4 Гц, 2H), 3,72 (с, 3H).

Стадия H: 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8-амин. Раствор 2-(3-йодфенил)-N-(4-метоксибензил)-1,7-нафтиридин-8-амин (60,0 г, 128 ммоль) в TFA (150 мл) перемешивали при 60°C. Через 0,75 ч смесь концентрировали досуха. Полученный остаток разделяли между этилацетатом (500 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (200 мл x 2) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток последовательно очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 100: 1 до 1:1), а затем препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 10 мкм, 250x50 мм; подвижная фаза: 20% ACN:вода (0,1% TFA) с повышением градиента до 50% ACN через 28 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нм) с получением 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8-амин (24,8 г, 52,1%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>, - 346,9; полученное m/z, 348,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,48 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,99-7,91 (м, 2H), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,94 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,31 (уш с, 2H).

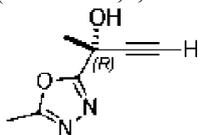
Промежуточное соединение 13: (S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Стадия А: 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этан-1-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л наполняли раствором N-метокси-N,5-диметил-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксиамида (56,0 г, 327 ммоль) в ТГФ (500 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли бромид метилмагния (320 мл, 2 М в ТГФ) при перемешивании. Через 1 ч при 0°C добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (300 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (этилацетат:петролейный эфир (0:1-1:2)) с получением 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этан-1-она (21 г, 51%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 126,0; полученное m/z, 127,0 [M+H]<sup>+</sup>.

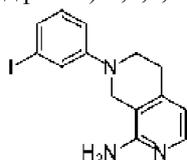
Стадия В: (S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол и (R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол. Круглодонную трехгорлую колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали атмосферу азота, наполняли бром(этинил)магнием (500 мл, 2 М в ТГФ). Раствор охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям раствора 1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этан-1-она (21,0 г, 167 ммоль) в ТГФ (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) с последующим добавлением H<sub>2</sub>O (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3) и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (этилацетат/петролейный эфир (0:1-1:2)) с получением (рац)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (15,2 г, 60%) в виде желтого твердого вещества. Энантиомеры (R) и (S) (рац)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (15,2 г) разделяли с помощью хиральной препаративной СЖХ (Phenomenex Lux 5u Cellulose-4, 5 мкм, 5×25 см; подвижная фаза, CO<sub>2</sub> (80%), IPA (0,1% DEA) (20%). Детектор, УФ 220 нм) с получением (S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (5,3 г, 35%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и ((R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол, который был получен в виде желтого твердого вещества (промежуточное соединение 14, 5,2 г, 34%, >97% э.и.). Данные для (S)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 152,0; полученное m/z, 153,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,99 (с, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+23,7 (с=1,06 в MeOH).

Промежуточное соединение 14: (R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



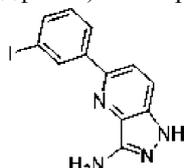
Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 13, стадии В, позволило получить ((R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол, который получали в виде желтого твердого вещества (5,2 г, 34%, >97% э.и.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 152,0; полученное m/z, 153,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,99 (с, 1H), 2,70 (с, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-20,5 (с=0,96 в MeOH).

Промежуточное соединение 15: 7-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-амин.



5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-амин (500 мг, 3,35 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии 3-йодфенилбороновой кислоты (1,08 г, 4,36 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (122 мг, 0,672 ммоль), порошкообразных 4 Å молекулярных сит (2,50 г) и DCM (25 мл). Полученную смесь перемешивали при 35°C в течение 24 ч в атмосфере O<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм). Смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой DCM (15 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением 7-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-амина (260 мг, 21%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>IN<sub>3</sub>, - 351,0; полученное m/z, 351,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 16: 5-(3-йодфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Стадия А: 5-хлор-3-нитро)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. К раствору 5-хлор-1H-пиразоло[4,3-

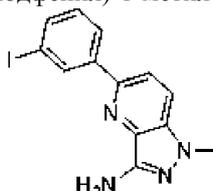
b]пиридина (47,8 г, 311 ммоль) в  $H_2O_4$  (700 мл) добавляли азотную кислоту (327 г, 3,58 моль, чистота 69,0%) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч с последующим добавлением  $H_2O$  (100 мл). Полученную смесь фильтровали и собранное твердое вещество промывали  $H_2O$  (20 мл × 3). Полученное твердое вещество растирали с этилацетатом:DCM=1:1 при 25°C в течение 1 ч для получения 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (47,0 г, 74,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_5ClN_4O_2$ , - 197,9; полученное m/z, 199,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 3-нитро-5-(3-триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. К раствору 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (9,00 г, 45,3 ммоль), триметил-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]силана (31,3 г, 90,6 ммоль),  $K_2CO_3$  (21,9 г, 158 ммоль), 1,2-диметоксиэтана (160 мл), этанола (160 мл) и  $H_2O$  (120 мл) добавляли  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (3,18 г, 4,53 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. К полученной желтой смеси добавляли этилацетат (200 мл) и смесь фильтровали. Фильтрат промывали  $H_2O$  (200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с МТВЕ при 25°C в течение 30 мин и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 3-нитро-5-(3-триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло [4,3-b]пиридина (12,0 г, 68,3%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 0,32 (с, 9H).

Стадия С: 5-(3-йодфенил)-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. В раствор 3-нитро-5-(3-триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (17,0 г, 54,4 ммоль) в TFA (85,0 мл) помещали N-йодсукцинимид (13,3 г, 59,1 ммоль) и хлортриметилсилан (690 мкл, 5,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C и через 1 ч к полученной смеси добавляли насыщенный водный  $Na_2SO_3$  (20 мл) и этилацетат (20 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с МТВЕ при 25°C в течение 30 мин и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 5-(3-йодфенил)-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (12,0 г, 55,9%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7IN_4O_2$ , - 365,9; полученное m/z, 367,0  $[M+H]^+$ .

Стадия D: 5-(3-йодфенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин. К раствору 5-(3-йодфенил)-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (9,50 г, 25,9 ммоль) в EtOH (190 мл) добавляли дигидрат хлорида олова(II) (23,4 г, 103 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. К полученной желтой смеси добавляли EtOH (100 мл) и смесь фильтровали. Органический слой концентрировали досуха и к остатку добавляли насыщенный водный  $NaHCO_3$  (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с DCM (20 мл) при 25°C в течение 30 мин, и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин (2,60 г, 29,8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9IN_4$ , - 335,9; полученное m/z, 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,74 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,77 (м, 2H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,48 (уш с, 2H).

Промежуточное соединение 17: 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин.



Стадия А: 5-хлор-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. В раствор 5-хлор-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (400 мг, 2,01 ммоль) в DMF (4 мл) помещали йодметан (286 мг, 2,01 ммоль) и  $K_2CO_3$  (278 мг, 2,01 ммоль). Смесь нагревали до 50°C. Через 3 ч полученную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), фильтровали и собирали твердое вещество. Твердое вещество суспендировали в DCM (10 мл) и этилацетате (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением 5-хлор-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (268 мг, 63%) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_5ClN_4O_2$ , - 212,0; полученное m/z, 213,0  $[M+H]^+$ .

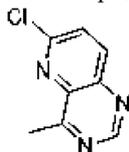
Стадия В: 1-метил-3-нитро-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. К смеси 5-хлор-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (20,0 г, 94,0 ммоль), триметил(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)силана (20,0 г, 103 ммоль),  $K_2CO_3$  (26,0 г, 188 ммоль) в  $H_2O$  (70 мл), EtOH (70 мл) и DME (70 мл) в атмосфере азота добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (3,44 г, 4,70 ммоль). Смесь барботировали азотом и затем нагревали до 90°C. Через 16 ч черную смесь фильтровали и добавляли воду (500 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом/IPA (2,5 л/0,25 л) и органическую фазу промывали соевым раствором (300 мл). Органический экстракт сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с МТВЕ (100 мл) при 25°C в течение 16 ч и полученное твердое вещество собирали

фильтрованием с получением 1-метил-3-нитро-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло [4,3-b]пиридина (3,80 г, выход 12,4%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{18}N_4O_2Si$ , - 326,1; полученное  $m/z$ , 327,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 5-(3-йодфенил)-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин. В раствор 1-метил-3-нитро-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (4,70 г, 14,4 ммоль) в TFA (50 мл) помещали N-йодсукцинимид (3,24 г, 14,4 ммоль) ихлортриметилсилан (182 мкл, 1,44 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 30 мин. Полученную черную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли DCE (10 мл) и три раза концентрировали досуха. Продукт растирали с МТВЕ при 25°C в течение 1 ч и твердое вещество собирали фильтрованием с получением 5-(3-йодфенил)-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин (4,2 г, 77%) в виде черного твердого вещества. Для  $C_{13}H_9IN_4O_2$ , - 379,9; полученное  $m/z$ , 381,1  $[M+H]^+$ .

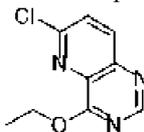
Стадия D: 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин. К раствору 5-(3-йодфенил)-1-метил-3-нитро-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (6,30 г, 16,5 ммоль) в EtOH (60 мл) добавляли дигидрат хлорида олова(II) (14,9 г, 66,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. К полученной черной смеси добавляли насыщенный водный  $NaHCO_3$  (200 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин, который растирали с МТВЕ (30 мл) с получением 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-3-амин (2,58 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}IN_4$ , - 350,0; полученное  $m/z$ , 350,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,51-8,61 (м, 1H), 8,13 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,74 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,28 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,79 (с, 3H).

Промежуточное соединение 18: 6-хлор-4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин.



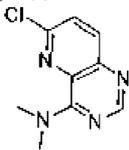
Сосуд для микроволновой обработки наполняли 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидином (350 мг, 1,75 ммоль) и ТГФ (12 мл). Смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(PPh_3)_4$  (202 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь барботировали аргоном в течение еще 5 мин с последующим добавлением  $Al(CH_3)_3$  (0,42 мл, 2 М в ТГФ) при 0°C. Смесь подвергали микроволновому облучению при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. ее выливали в насыщенный водный  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (петролейный эфир:этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением 6-хлор-4-метилпиридо[3,2-d]пиримидина (120 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_6ClN_3$ , - 179,03; полученное  $m/z$ , 179,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,25 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение 19: 6-хлор-4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин.



4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (300 мг, 1,50 ммоль) добавляли к суспензии  $NaHCO_3$  (372 мг, 4,43 ммоль) и EtOH (20 мл). Полученную смесь нагревали до 85°C в атмосфере азота в течение 12 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Смесь концентрировали досуха и добавляли  $H_2O$  (5 мл) при перемешивании при комн. темп. Через 2 ч полученную суспензию выделяли фильтрованием и фильтрованный осадок промывали водой (1 мл x 3) перед сушкой при пониженном давлении с получением 6-хлор-4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидина (300 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_8ClN_3O$ , - 209,04; полученное  $m/z$ , 210,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,64 (к,  $J=7,0$  Гц, 2H), 1,47 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H).

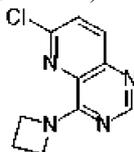
Промежуточное соединение 20: 6-хлор-N,N-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Флакон объемом 20 мл, содержащий 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (300 мг, 1,50 ммоль), наполняли DMF (8 мл) и DIEA (0,52 мл, 3,02 ммоль) при комн. темп. К полученному раствору добавляли N,N-диметиламин 40% в воде (0,19 мл, 1,5 ммоль) по каплям в течение 2 мин. Через 45 мин полученную

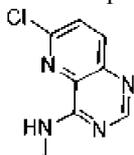
смесь концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (100% DCM с повышением до 5% MeOH-DCM) с получением 6-хлор-N,N-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (145 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная Для  $C_9H_9ClN_4$ , - 208,65; полученное m/z, 209,05  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,63 (с, 6H).

Промежуточное соединение 21: 4-(азетидин-1-ил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин.



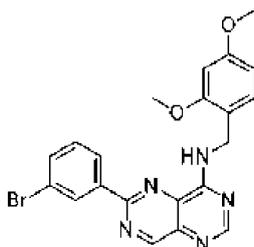
Азетидин (71,3 мг, 1,25 ммоль) добавляли к смеси 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (250 мг, 1,25 ммоль), DIPEA (0,87 мл, 5,00 ммоль) и DMF (2,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. Через 1,5 ч полученную смесь фильтровали и фильтрованный осадок сушили при пониженном давлении с получением 4-(азетидин-1-ил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина (200 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная Для  $C_{10}H_9ClN_4$ , - 220,05; полученное m/z, 221,05  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,88 (т, J=7,7 Гц, 2H), 4,36 (т, J=7,7 Гц, 2H), 2,82-2,21 (м, 2H).

Промежуточное соединение 22: 6-хлор-N-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Круглодонную колбу объемом 20 мл наполняли 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амином (200 мг, 1,11 ммоль) и DMF (4 мл) с последующим добавлением NaH (36,0 мг (чистота 60%), 0,90 ммоль) по частям при 0°C. К полученной смеси по каплям добавляли йодметан (2,20 г, 16,0 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. перед гашением водным раствором HCl (1 мл, 1 M). Полученный раствор непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18×10 мкм, 250 мм × 50 мм (элюент: от 18 до 48% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,04%  $NH_3 \cdot H_2O$  и 10 mM  $NH_4HCO_3$ ). Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с получением 6-хлор-N-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная Для  $C_8H_7ClN_4$ -194,04; полученное m/z - 195,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,50-8,43 (м, 2H), 8,11 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,97 (д, J=4,9 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 23: 6-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.



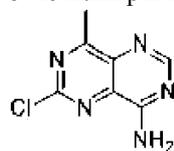
Стадия А: 8-хлор-2-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин. В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую 6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-ол (3,80 г, 19,6 ммоль) и толуол (100 мл), добавляли оксихлорид фосфора (11,0 мл, 120 ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании при 115°C в течение 15 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Полученную смесь вливали в  $H_2O$  (100 мл) и доводили уровень pH смеси до pH=7-8 с помощью твердого  $K_2CO_3$ . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным  $NaHCO_3$  (35 мл), соевым раствором (35 мл), сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с МТВЕ:этилацетатом (1:1, 50 мл) и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 8-хлор-2-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидина (2,5 г, 60%) в виде серого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,11 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 2,56 (с, 3H).

Стадия В: N-(2,4-диметоксибензил)-6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин. Круглодонную колбу объемом 250 мл наполняли 8-хлор-2-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидином (3,1 г, 15 ммоль), 1-бутанолом (150 мл), (2,4-диметоксифенил)метанамин (2,7 мг, 16 ммоль) и DIPEA (7,3 мл, 44 ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании при 120°C в течение 2,5 ч, затем охлаждали до комн. темп., концентрировали досуха и разбавляли этилацетатом (250 мл). Органический слой промывали соевым раствором (100 мл × 2), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и

концентрировали досуха с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (5,16 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,18 (с, 1H), 8,75 (т, J=8,0 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,05 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,58 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,43 (дд, J=2,4, 8,4 Гц, 1H), 4,70-4,64 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (с, 3H), 2,68 (с, 3H).

Стадия С: 6-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл наполняли N-(2,4-диметоксибензил)-6-(метилтио)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амином (500 мг, 1,46 ммоль), (3-бромфенил)бороновой кислотой (585 мг, 2,91 ммоль) и 1,4-диоксаном (10 мл). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (53 мг, 0,07 ммоль) и 2-гидрокси-3-метилбензоатом меди(I) (625 мг, 2,91 ммоль). Затем смесь барботировали аргоном в течение еще 5 мин, после чего нагревали до 100°C в течение 3 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой MeOH (30 мл). Полученный фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением 6-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (370 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, - 451,1, полученное m/z - 451,9 [M+H]<sup>+</sup>.

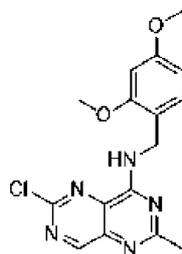
Промежуточное соединение 24: 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: 5-амино-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбонитрил. К раствору метил 5-амино-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбоксилата (3,0 г, 17 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (30 мл) добавляли цианид тетрабутиламмония (5,0 г, 19 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (2,8 г, 25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, после чего охлаждали до комн. темп., выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением 5-амино-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбонитрила (1,1 г, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub> - 168,02, полученное m/z - 168,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,58 (уш с, 2H), 2,51 (с, 3H).

Стадия В: 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин. К раствору 5-амино-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбонитрила (150 мг, 0,89 ммоль), формамидин ацетата (185 мг, 1,78 ммоль) и 1,4-диоксана (3 мл) добавляли DIPEA (0,7 мл, 4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 1:1) с получением 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (106 мг, 61%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>, - 195,03; полученное m/z - 196,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 25: 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.

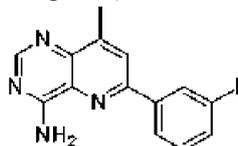


Стадия А: 6-хлор-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл наполняли этил-5-амино-2-хлорпиримидин-4-карбоксилатом (2,0 г, 9,9 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (70 мл). К полученной смеси барботировали газообразный HCl (>1,3 М) при комн. темп. в течение 0,5 ч. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и фильтрованный осадок промывали ацетонитрилом (20 мл × 2), после чего сушили при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (2,0 г). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub>O, - 196,02; полученное m/z - 196,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 2,40 (с, 3H).

Стадия В: 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин. К раствору 6-хлор-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4(3H)-она (500 мг, 2,54 ммоль), DMF (18,0 мг, 0,25 ммоль) и DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (968 мг, 7,63 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в

течение 16 ч, а затем концентрировали досуха. Полученный остаток растворяли в ТГФ (5 мл), n-BuOH (1 мл), DIPEA (3,30 г, 26,0 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (425 мг, 2,54 ммоль) добавляли при комн. темп. Через 16 ч смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (350 мг, 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, - 345,10, полученное m/z - 346,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 26: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: метил-3-амино-4-бром-6-хлорпиколинат. Раствор метил 3-амино-6-хлорпиколината (1,59 г, 8,51 ммоль) в DMF (20 мл) обрабатывали N-бромсукцинимидом (1,62 г, 8,99 ммоль), а затем нагревали до 80°C. Через 1,5 ч добавляли дополнительное количество N-бромсукцинимиды (0,19 г, 1,09 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Затем полученную смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли этилацетат (150 мл) и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (150 мл). Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (150 мл × 2). Органический экстракт сушили над безводным (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали досуха с получением метил-3-амино-4-бром-6-хлорпиколината (2,2 г, 96%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 263,9; полученное m/z, 264,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (с, 1H), 6,40 (уш с, 2H), 3,98 (с, 3H).

Стадия В: метил-3-амино-6-хлор-4-метилпиколинат. Круглодонную колбу наполняли метил 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинатом (1,08 г, 4,08 ммоль) и комплексом [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (0,34 г, 0,41 ммоль). Сосуд закрывали перегородкой, вакуумировали и затем продували азотом три раза. Колбу наполняли дегазированным 1,4-диоксаном (25 мл), затем дегазировали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 мл, 2 М в H<sub>2</sub>O) и триметилбороксином (0,61 мл, 4,32 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали солевым раствором (150 мл × 2). Органический экстракт сушили безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением метил 3-амино-6-хлор-4-метилпиколината (422 мг, 52%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 200,0; полученное m/z, 201,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16 (с, 1H), 5,91 (уш с, 2H), 3,96 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

Стадия С: метил 3-амино-4-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиколинат. Колбу наполняли метил 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинатом (0,41 г, 2,06 ммоль), (3-(триметилсилил)фенил)бороновой кислотой (0,52 г, 2,67 ммоль) и хлоро(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладием(II) (0,16 г, 0,20 ммоль). Сосуд закрывали перегородкой, вакуумировали и затем продували азотом три раза. Колбу наполняли дегазированным 1,4-диоксаном (10 мл), затем дегазировали K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл, 2 М в H<sub>2</sub>O), а затем нагревали до 80°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали солевым раствором (150 мл × 2). Органический экстракт сушили над безводным (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением метил 3-амино-4-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиколината (600 мг, 93%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si, - 314,2; полученное m/z, 315,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (с, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,42 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 3,99 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 0,31 (с, 9H).

Стадия D: метил-3-амино-6-(3-йодфенил)-4-метилпиколинат. К раствору метил-3-амино-4-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиколината (0,5 г, 1,6 ммоль) в DCM (13 мл) при 0°C добавляли монохлорид йода (8,0 мл, 1 М в DCM). Полученную смесь нагревали до комн. темп. Через 2 ч смесь концентрировали и очищали непосредственно с помощью FCC с получением метил 3-амино-6-(3-йодфенил)-4-метилпиколината (135 мг, 23%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 368,00; полученное m/z, 369,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,27 (с, 1H), 7,95-7,80 (м, 1H), 7,66 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,22-7,08 (м, 1H), 5,93 (уш с, 2H), 4,00 (с, 3H), 2,28 (с, 3H).

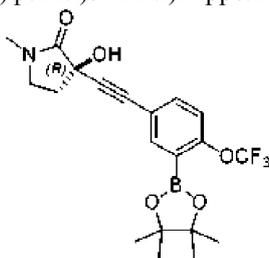
Стадия E: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. Смесь метил-3-амино-6-(3-йодфенил)-4-метилпиколината (0,14 г, 0,37 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали формамидом (4 мл) и затем подвергали микроволновому облучению при 175°C в течение 30 мин, а затем при 200°C в течение дополнительных 30 мин. Полученную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (10 мл), полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с получением 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (75 мг, 56%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>O, - 362,99; полученное m/z, 364,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия F: 4-хлор-6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин. Суспензию 6-(3-йодфенил)-8-

метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (0,14 г, 0,39 ммоль) в оксихлориде фосфора (3 мл) обрабатывали DIPEA (0,15 мл), а затем подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 30 мин. Затем полученную смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в DCM (10 мл) и DIPEA (0,5 мл). Полученную смесь концентрировали досуха, растирали с MeCN (15 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением хлор-6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидина (126 мг, 83%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClIN<sub>3</sub>, - 380,95; полученное m/z, 382,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия G: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. Раствор 4-хлор-6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин (0,13 г, 0,33 ммоль) и NH<sub>3</sub> (3 мл, 2 М в MeOH) подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-йодфенил]д]пиримидин-4-амин (53 мг, 44%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>ClIN<sub>3</sub>, - 362,00; полученное m/z, 363,0 [M+H]<sup>+</sup>.

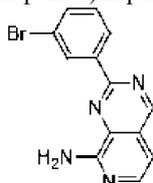
Промежуточное соединение 27: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



Стадия A: 2-(5-бром-2-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан. Смесь (5-бром-2-(трифторметокси)фенил)бороновой кислоты (29,5 г, 104 ммоль) и 2,3-диметилбутан-2,3-диола (12,4 г, 105 ммоль) в ТГФ (260 мл) продували N<sub>2</sub> и затем перемешивали при 25°C в течение 36 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения, 2-(5-бром-2-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (38,0 г, 95,0%), в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>BBrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, - 366,02; полученное m/z, 342,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия B: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)пирролидин-2-он. Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (7,9 г, 6,8 ммоль), 2-[5-бром-2-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (25 г, 68 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-оном (14,2 г, 102,2 ммоль), CuI (2,6 г, 14 ммоль), трибутилфосфонием;тетрафторборатом (1,9 г, 6,8 ммоль), пиперидином (20 мл, 204 ммоль) и DMF (300 мл). Реакционную смесь дегазировали N<sub>2</sub> и перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли водой (1500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл) и DCM (5×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали с помощью FCC (0-40% этилацетат/петролейный эфир), а затем препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10 мкм, 250×50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1% TFA)-ACN]; V%: 30-66%, 20 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нм) с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-[2-[3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил]этинил]пирролидин-2-она (4,3 г, 14%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BF<sub>3</sub>NO<sub>5</sub>, - 425,16; полученное m/z, 426,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,35-3,23 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,64-2,46 (м, 1H), 2,37-2,20 (м, 1H), 1,27 (с, 12H).

Промежуточное соединение 28: 2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия A: трет-бутил (2-хлорпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 2-хлорпиридин-3-амин (60 г, 467 ммоль) в ТГФ (700 мл). После этого добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (516 мл, 1027 ммоль, 0,5 М в ТГФ) по каплям при перемешивании при -10°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -10°C. К полученному раствору добавляли раствор ВосО (112 г, 516 ммоль) в ТГФ (100 мл) по каплям при перемешивании при -10°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при -10°C и затем разделяли с помощью раствора хлорида водорода (500 мл, 2H). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои

промывали соевым раствором (200 мл × 3) и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (89 г, 83%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

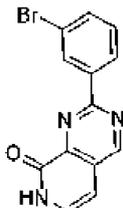
Стадия В: трет-бутил (2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамат. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (105 г, 459 ммоль) в ТГФ (1600 мл) и тетраметилэтилендиамином (118 г, 1,01 моль). Полученный раствор охлаждали при перемешивании до -78°C и n-BuLi (405 мл, 2,5 М) добавляли по каплям. Раствор нагревали до -40°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали до -78°C, N,N-диметилформамид (84 г, 1,2 моль) добавляли по каплям и перемешивали в течение 1 ч. Полученный раствор разделяли с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (200 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением трет-бутил N-(2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (75 г, 64%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия С: 3-амино-2-хлоризоникотинальдегид. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (75 г, 292 ммоль) в DCM (1500 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (300 мл) при перемешивании. Полученный раствор нагревали до комн. темп., перемешивали в течение 12 ч, а затем разделяли с помощью насыщенного раствора карбоната натрия (800 мл). Смесь экстрагировали DCM (200 мл × 2) и объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в n-гексане (200 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием с получением 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (30 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O, - 156,01; полученное m/z, 157 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,99 (с, 1H), 7,89 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,1 Гц, 1H), 6,56 (уш с, 2H).

Стадия D: 2-(3-бромфенил)-8-хлорпиридо[3,4-dd]пиримидин. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (28 г, 179 ммоль) в воде (56 мл), (3-бромфенил)метанамина (83 г, 446 ммоль), трет-бутилового пероксида водорода (32 г, 359 ммоль), пиридина (1,5 г, 19 ммоль) и I<sub>2</sub> (4,6 г, 18 ммоль). Полученный раствор нагревали до 90°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли этилацетат (500 мл). Полученную смесь промывали соевым раствором (100 мл × 3) и полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидина (18 г, 31%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия E: 2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Герметичную пробирку объемом 250 мл наполняли 2-(3-бромфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидином (18 г, 56 ммоль) и раствором NH<sub>3</sub> в IPA (180 мл, 2 М). Полученный раствор нагревали до 145°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли DCM (1000 мл), промывали соевым раствором (100 мл × 3) и органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество перекристаллизовывали из этилацетата и твердое вещество собирали фильтрованием с получением 2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (10,1 г, 60%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>4</sub>, - 300,0; полученное m/z, 301,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,61 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,35 (уш с, 2H), 7,95 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=6,0 Гц, 1H).

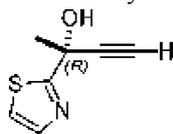
Промежуточное соединение 29: 2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-он.



Колбу наполняли 2-(3-бромфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин[промежуточное соединение 28: стадия D, 2,0 г, 6,2 ммоль], хлоридом водорода (10 мл, 6N) и ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и доводили уровень pH до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 2-(3-

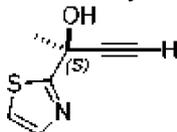
бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-она (1,6 г, 85%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8BrN_3O$ , - 301,0; полученное  $m/z$ , 302,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 30: (R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ол.



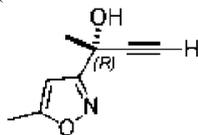
В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л добавляли раствор бромида этинилмагния (1889 мл, 0,5 М в ТГФ) в инертной атмосфере азота. К этому раствору по каплям добавляли 1-(1,3-тиазол-2-ил)этан-1-он (60 г, 472 ммоль) при перемешивании при комн. темп. Через 2 ч полученный раствор разделяли с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (900 мл) и воды (600 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (600 мл × 3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (600 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток (65 г, 90%) энантимеров (R) и (S) дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной СЖХ (CHIRALPAK IG 4,6×50 мм, 3 мкм; подвижная фаза,  $CO_2$  (80%), MeOH (0,1% DEA); детектор,  $\lambda=254$  нм) с получением (R)-2-(1,3-тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (21 г, 32%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (S)-2-(1,3-тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (промежуточное соединение 31, 21 г, 32%) в виде желтого твердого вещества. Данные для (R)-2-(1,3-тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_7NOS$ , - 153,0; полученное  $m/z$ , 153,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,78 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,98 (с, 3H).  $[\alpha]_D^{20}=-34,6,5$  ( $c=0,54$  в MeOH).

Промежуточное соединение 31: (S)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ол.



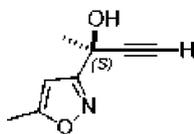
Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 30, позволило получить (S)-2-(1,3-тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (21 г, 32%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_7NOS$ , - 153,0; полученное  $m/z$ , 153,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,78 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,66 (с, 1H), 2,72 (с, 1H), 1,98 (с, 3H).  $[\alpha]_D^{20}=+35,3$  ( $c=0,51$  в MeOH).

Промежуточное соединение 32: (R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



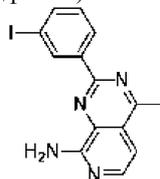
Круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли бромидом этинилмагния (480 мл, 0,5 М в ТГФ). Сосуд охлаждали до 0°C и раствор 1-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)этан-1-она (20 г, 160 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям при перемешивании. Полученный раствор оставляли нагреваться и перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Полученный раствор охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный хлорид аммония (300 мл), затем воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0:1 до 1:10, этилацетат:петролейный эфир) с получением рацемического 2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (19,7 г, 82%) в виде желтого масла. Из полученного материала 18 г дополнительно очищали с помощью препаративной хиральной СЖХ (Phenomenex Lux 5 u Cellulose-4, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза,  $CO_2$  (70%), IPA:HEX=1:1 (30%); Обнаружение при  $\lambda=220$  нм) с получением (R)-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол (5,1 г, 28%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (S)-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол (промежуточное соединение 33, 5,1 г, 28%, >97 э.и.) в виде желтого твердого вещества. Данные для (R)-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_9NO_2$ , - 151,1; полученное  $m/z$ , 152,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  6,36 (с, 1H), 6,25 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,67 (с, 3H).  $[\alpha]_D^{20}=-11,3$  ( $c=0,51$  в MeOH).

Промежуточное соединение 33: (S)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 32, позволило получить (S)-2-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол (5,1 г, 28%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_9NO_2$ , - 151,1; полученное  $m/z$ , 152,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6,36 (с, 1H), 6,25 (д,  $J=0,6$  Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,67 (с, 3H).  $[\alpha]_D^{20}=+8,27$  (с=0,54 в MeOH).

Промежуточное соединение 34: 2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия А: трет-бутил (2-хлор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамат. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (20 г, 87 ммоль) в ТГФ (200 мл), TMEDA (22 г, 191 ммоль). Полученный раствор охлаждали до  $-78^\circ C$  с последующим добавлением по каплям  $n-BuLi$  (76,8 мл, 192 ммоль). Полученный раствор нагревали до  $-30^\circ C$  и перемешивали в течение 30 мин, а затем охлаждали до  $-78^\circ C$  последующим добавлением ацетальдегида в ТГФ (43,6 мл, 5 М). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-78^\circ C$ . Полученный раствор нагревали до  $0^\circ C$  с последующим добавлением насыщенного водного хлорида аммония (300 мл). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  2), объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:3, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-[2-хлор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]карбамата (21 г, 88%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В: трет-бутил (4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)карбамат. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, добавляли трет-бутил N-[2-хлор-4-(1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил]карбамат (21 г, 77 ммоль), DMSO (210 мл) и 2-йодбензойную кислоту (43,2 г, 154 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп., затем разделяли с помощью воды (500 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. В результате получали трет-бутил N-(4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)карбамат (18 г, 86%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия С: 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)этан-1-он. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, добавляли раствор трет-бутил N-(4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (18 г, 66 ммоль) в ДХМ (180 мл) и трифторуксусную кислоту (90 мл) при комн. темп. Через 12 ч полученную смесь концентрировали досуха и уровень pH остатка доводили до 7 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. В результате получали 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)этан-1-он (8,5 г, 75%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

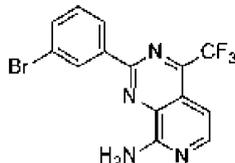
Стадия D: N-(4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)-3-йодбензамид. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, добавляли раствор 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)этан-1-она (6 г, 35 ммоль) в 1,4-диоксане (240 мл), 3-йодбензоилхлорида (19 г, 70 ммоль) и DIEA (9,1 г, 70 ммоль). Полученный раствор нагревали при  $110^\circ C$ . Через 12 ч полученный раствор охлаждали и добавляли воду (300 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением N-(4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)-3-йодбензамида (9,3 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия Е: 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 40 мл наполняли N-(4-ацетил-2-хлорпиридин-3-ил)-3-йодбензамидом (1,9 г, 4,7 ммоль) и  $NH_3$  в IPA (25 мл, 2 М). Полученный раствор нагревали при  $90^\circ C$ . Через 2 ч полученную смесь охлаждали, фильтровали и собранное твердое вещество собирали, промывали IPA (50 мл) с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидина (6,2 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: 2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Реактор высокого давления объемом 300 мл наполняли 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидином (6,2 г, 16 ммоль),  $NH_3$  в IPA (120 мл, 2 М) и конденсированным аммиаком (60 мл). Полученный раствор перемешивали при  $145^\circ C$  в автоклаве. Через 12 ч сосуд охлаждали до комн. темп. и твердые вещества собирали

фильтрованием. Полученные твердые вещества промывали MeOH (100 мл) и сушили с получением 2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (3,7 г, 63%) в виде красного твердого вещества. MS (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>, - 362,0; полученное m/z, 363,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,03 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 2,87 (с, 3H).

Промежуточное соединение 35: 2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия А: трет-бутил (2-хлорпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 2-хлорпиридин-3-амина (50 г, 389 ммоль) в ТГФ (500 мл). Полученный раствор охлаждали до -10°C с последующим добавлением бис(триметилсилил)амида натрия (430 мл, 856 ммоль) в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли (Вос)<sub>2</sub>О (94 г, 429 ммоль) в ТГФ (200 мл) и перемешивали полученный раствор при -10°C. Через 2 ч уровень рН полученного раствора доводили до 7 с помощью хлорида водорода (2 Н) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (70 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В: Трет-бутил-бутил N-[2-хлор-4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил]карбамат. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, добавляли трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (20 г, 87 ммоль), TMEDA (22 г, 192 ммоль) и ТГФ (200 мл). После этого добавляли n-BuLi (76,8 мл, 1,5 М) по каплям при перемешивании при -78°C. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и затем перемешивали в течение 30 мин при -40°C. К полученной смеси добавляли 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метилацетамид (34 г, 218 ммоль) по каплям при перемешивании при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -40°C и затем разделяли с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-[2-хлор-4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил]карбамата (26 г, 87%) в виде белого твердого вещества.

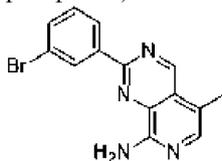
Стадия С: 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1,1-диол в виде соли трифторуксусной кислоты. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли трет-бутил N-[2-хлор-4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигидроксиэтил)пиридин-3-ил]карбаматом (26 г, 76 ммоль), трифторуксусной кислотой (130 мл) и DCM (260 мл) при комн. темп. Через 4 ч полученную смесь концентрировали досуха с получением 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1,1-диола, соли трифторуксусной кислоты (28 г, неочищенной) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)-1H,2H-пиридо[3,4-d]пиримидин. Реактор высокого давления объемом 500 мл наполняли 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторэтан-1,1-диолом в виде соли трифторуксусной кислоты (10 г, 28 ммоль), 3-бромбензальдегидом (38 г, 206 ммоль), 30% водным аммиаком (12 г) и ACN (200 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч 52°C с последующим увеличением температуры до 90°C в течение еще 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)-1H,2H-пиридо[3,4-d]пиримидина (13 г, неочищенного) в виде желтого твердого вещества.

Стадия E: 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)-1H,2H-пиридо[3,4-d]пиримидином (12 г, 31 ммоль), CH<sub>3</sub>CN (120 мл) и 2,3-дихлор-5,6-дицианбензохиноном (6,96 г). Полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 25°C. Уровень рН раствора доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали DCM (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидина (5,5 г, 46%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: 2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Реактор высокого давления объемом 250 мл наполняли 2-(3-бромфенил)-8-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидином (4,5 г, 12 ммоль) и NH<sub>3</sub> в IPA (90 мл, 2 М). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 145°C. Реакционную смесь охлаждали, твердые вещества собирали фильтрованием. К твердому веществу добавляли MeOH (30 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества собирали фильтрованием с получением 2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (3,9 г, 91%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>BrF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, - 367,9; полученное m/z, 369,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,91 (уш с, 2H), 7,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,00-6,97 (м, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, ч/млн): δ -65,26.

Промежуточное соединение 36: 2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия A: трет-бутил N-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 2-хлор-5-метилпиридин-3-амина (19 г, 133 ммоль) в ТГФ (190 мл). Полученный раствор охлаждали до -10°C с последующим добавлением бис(триметилсилил)амида натрия (147 мл, 2 М) в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли (Вос)<sub>2</sub>O (32 г, 147 ммоль) в ТГФ (320 мл) и перемешивали полученный раствор при -10°C. Через 2 ч уровень pH полученного раствора доводили до 7 с помощью хлорида водорода (2 Н) и экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:11, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)карбамата (32 г, 99%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия B: трет-бутил N-(2-хлор-4-формил-5-метилпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлор-5-метилпиридин-3-ил)карбамата (20 г, 82 ммоль) в ТГФ (200 мл) и TMEDA (21 г, 181 ммоль). Сосуд охлаждали до -78°C и добавляли по каплям n-BuLi (72 мл, 2,5 М). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при -35°C. Полученный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям N,N-диметилформамид (15 г, 205 ммоль) при перемешивании. Через 30 мин добавляли насыщенный водный хлорид аммония (200 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-(2-хлор-4-формил-5-метилпиридин-3-ил)карбамата (11,9 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.

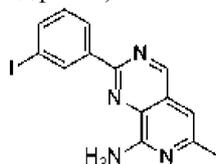
Стадия C: 3-амино-2-хлор-5-метилпиридин-4-карбальдегид. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлор-4-формил-5-метилпиридин-3-ил)карбамата (12 г, 44 ммоль) в ДХМ (120 мл) и трифторуксусную кислоту (60 мл) при комн. темп. Через 12 ч полученную смесь концентрировали досуха и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH=7. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 3-амино-2-хлор-5-метилпиридин-4-карбальдегида (7 г, 93%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 2-(3-бромфенил)-8-хлор-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин. Герметичную пробирку объемом 50 мл наполняли 3-амино-2-хлор-5-метилпиридин-4-карбальдегидом (1,0 г, 5,8 ммоль), гидрохлоридом 3-бромбензол-1-карбоксимидида (1,7 г, 7,1 ммоль), трет-бутанолом (20 мл), ТЕА (0,6 г) и пиридином (1,2 г). Полученный раствор перемешивали в течение 14 ч при 90°C. Процедуру повторяли 5 раз и объединенные реакционные смеси охлаждали до комн. темп. и разбавляли водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали хлоридом водорода (500 мл, 1Н) и соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (3:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлор-5-метилпирид [3,4-d]пиримидина (4,2 г, 35%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия E: 2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Реактор высокого давления объемом 250 мл наполняли 2-(3-бромфенил)-8-хлор-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидином (4,2 г, 13 ммоль) и NH<sub>3</sub> в IPA (84 мл, 2 М). Полученный раствор перемешивали в течение 16 ч при 145°C на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали досуха и твердые вещества собирали

фильтрованием. Твердые вещества добавляли в реактор высокого давления объемом 250 мл и  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (84 мл, 7Н) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при  $145^\circ\text{C}$  на масляной бане. Реакционную смесь охлаждали, твердые вещества собирали фильтрованием. Твердые вещества добавляли к  $\text{Et}_2\text{O}$  (30 мл), смесь оставляли перемешиваться в течение 1 ч и твердые вещества собирали фильтрованием с получением 2-(3-бромфенил)-5-метилпиrido[3,4-d]пиримидин-8-амина (2,5 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{BrN}_4$ , - 314,0; полученное  $m/z$ , 315,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,62 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,68 (д,  $J=7,8$  Гц, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,75 (д,  $J=8,7$  Гц, 1Н), 7,53 (т,  $J=7,8$  Гц, 1Н), 7,29 (с, 2Н), 2,46 (с, 3Н).

Промежуточное соединение 37: 2-(3-йодфенил)-6-метилпиrido[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия А: трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 2-хлорпиридин-3-амина (50 г, 389 ммоль) в ТГФ (500 мл). Полученный раствор охлаждали до  $-10^\circ\text{C}$  с последующим добавлением бис(триметилсилил)амида натрия (430 мл, 2 М) в течение 30 мин. После этого по каплям добавляли  $(\text{Coc})_2\text{O}$  (94 г, 428 ммоль) в ТГФ (200 мл) и перемешивали полученный раствор при  $-10^\circ\text{C}$ . Через 2 ч уровень рН полученного раствора доводили до 7 с помощью хлорида водорода (2Н) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:11, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (80 г, 90%) в виде белого твердого вещества.

Стадия В: трет-бутил N-(2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (20 г, 87 ммоль) в ТГФ (200 мл) и TMEDA (22,3 г, 191 ммоль). Сосуд охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям n-BuLi (78 мл, 2,5 М). Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при  $-35^\circ\text{C}$ . Полученный раствор охлаждали до  $-78^\circ\text{C}$  и добавляли по каплям N,N-диметилформамид (16 г, 218 ммоль) при перемешивании. Через 30 мин добавляли насыщенный водный хлорид аммония (500 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил N-(2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (28 г, 82%) в виде белого твердого вещества.

Стадия С: 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбальдегид. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл наполняли раствором трет-бутил N-(2-хлор-4-формилпиридин-3-ил)карбамата (55 г, 214 ммоль) в ДХМ (550 мл) и трифторуксусную кислоту (270 мл). Через 12 ч полученную смесь концентрировали досуха и остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до рН=7. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:3, этилацетат:петролейный эфир) с получением 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (19 г, 57%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 3-амино-6-бром-2-хлорпиридин-4-карбальдегид. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 3-амино-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (19 г, 121 ммоль) в N,N-диметилформамиде (190 мл) и боанилиден(сульфанил)амин (24 г, 404 ммоль) при комн. темп. Через 1 ч полученную смесь разделяли с помощью ледяной воды (1000 мл) и твердые вещества собирали фильтрованием с получением 3-амино-6-бром-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (25 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.

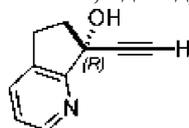
Стадия E: 3-амино-2-хлор-6-метилпиридин-4-карбальдегид. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 3-амино-6-бром-2-хлорпиридин-4-карбальдегида (25 г, 106 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл), водой (50 мл), метилбороновой кислотой (19 г, 319 ммоль), карбонатом калия (71 г, 509 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (3,9 г, 5,3 ммоль). Полученный раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$ . Через 12 ч реакционную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли воду (300 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (300 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-хлор-6-метилпиридин-4-карбальдегида (6,6 г, 36%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия F: 8-хлор-2-(3-йодфенил)-6-метилпиrido[3,4-d]пиримидин. Герметичную пробирку

объемом 40 мл наполняли раствором 3-амино-2-хлор-6-метилпиридин-4-карбальдегида (1,3 г, 7,6 ммоль) в трет-бутанол (26 мл), 3-йодбензол-1-карбоксимидамид (2,3 г, 9,2 ммоль), ТЕА (0,8 г, 7,6 ммоль) и пиридина (1,5 г, 19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 90°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли воду (40 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали хлоридом водорода (50 мл, 2 Н) и соевым раствором (50 мл). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат:петролейный эфир) с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидина (1,2 г, 33%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия G: 2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Пробирку объемом 300 мл, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 8-хлор-2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидином (4,8 г, 13 ммоль), NH<sub>3</sub> в IPA (90 мл, 2 М) и NH<sub>4</sub>OH (45 мл, 28% NH<sub>3</sub> в воде). Полученный раствор перемешивали при 145°C. Через 12 ч смесь охлаждали, твердые вещества собирали фильтрованием и твердое вещество (3,5 г) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (2 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>4</sub>, - 362,2; полученное m/z, 363,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,67 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (уш с, 2H), 7,35 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 2,42 (с, 3H).

Промежуточное соединение 38: (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол.



Стадия A: 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-1-оксид. К перемешиваемому раствору (1Z)-N-(циклопент-1-ен-1-ил)этан-1-имина (250 г, 2,29 моль) в DCM (5000 мл) добавляли мета-хлоропероксибензойную кислоту (454 г, 2,10 моль, чистота 80%) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (20:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с получением 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-1-оксида (220 г, 71,08%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO, - 135,0; полученное m/z, 136,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия B: 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил ацетат. Раствор 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-1-оксид (220 г, 1,63 моль) в As<sub>2</sub>O (2 л) перемешивали в течение 2 ч при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил ацетата (215 г, 74,5%) в виде оранжевого масла.

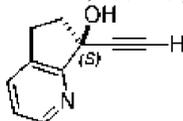
Стадия C: 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол. К перемешанному раствору 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил ацетата (215 г, 1,21 моль) в EtOH (500 мл) добавляли раствор KOH (68,1 г, 1,21 моль) в EtOH (1,2 л) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали до одной трети объема и экстрагировали DCM (1 л × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (20:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с получением 5H,6H,7H-циклопента[b]пиридин-7-ола (140 г, 85,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

Стадия D: 5,6-дигидро-7H-циклопента[b]пиридин-7-он. К перемешиваемому раствору 6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (140 г, 1,04 моль) в DCM (1,5 л) добавляли диоксомарганец (632 г, 7,27 моль) порциями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в атмосфере азота. Через 12 ч твердое вещество собирали фильтрованием и промывали DCM (500 мл × 3). Фильтрат концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (5:1, петролейный эфир/этил) с получением 5,6-дигидро-7H-циклопента[b]пиридин-7-она (80 г, 58%) в виде темно-зеленого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO, - 133,0; полученное m/z, 134,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия E: (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол. К перемешиваемому раствору бром(этинил)магния (1,4 л, 0,7 моль) добавляли раствор 5,6-дигидро-7H-циклопента[b]пиридин-7-она (80 г, 0,7 моль) в ТГФ (800 мл) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере азота. После этого полученную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный водный хлорид аммония (1 л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1×3 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (20:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) с получением рацемического 7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (56 г, 62%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Энантиомеры (R) и (S) рацемического 7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (28 г) разделяли с помощью хиральной препаративной СЖХ

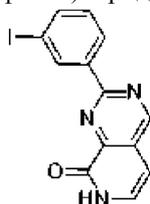
(Chiral-IC 4,6×100 мм, 5 мкм; соразтворитель: MeOH (0,1% DEA); градиент (В%): от 10 до 50% через 4,0 мин, выдерживали в течение 2,0 мин при 50%; Скорость потока: 4 мл/мин; температура: 35°C; Детектор, УФ 220 нм) с получением (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола (13,1 г, 47%, 97% э.и.) в виде грязно-белого твердого вещества и (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола (промежуточное соединение 39, 13,1 г, 47%, 97% э.и.) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Данные для (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO, - 159,0; полученное m/z, 160,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61-8,41 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,14-2,91 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,58-2,36 (м, 1H); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-81,9 (с=0,34 в MeOH).

Промежуточное соединение 39: (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 38, позволило получить (S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (13,1 г, 47%, 97% э.и.) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>NO, - 159,0; полученное m/z, 160,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61-8,41 (м, 1H), 7,68-7,52 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,14-2,91 (м, 2H), 2,78-2,68 (м, 1H), 2,66 (с, 1H), 2,58-2,36 (м, 1H); [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+81,1 (с=0,33 в MeOH).

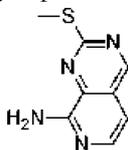
Промежуточное соединение 40: 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-он.



Стадия А: 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин. К раствору (3-йодфенил)метанамина (7,7 г, 33 ммоль), 4-гидрокси-ТЕМПО (450 мг, 2,61 ммоль) и о-ксилола (30 мл) при комн. темп. добавляли 3-амино-2-метоксиизоникотинальдегид (2,0 г, 13 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч в атмосфере O<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм), а затем охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали и фильтрованный осадок промывали этилацетатом (20 мл × 3), а затем сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 22%). Полученное в заголовке соединение перекристаллизовывали из этилацетата (5 мл) с получением 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидина (770 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>IN<sub>3</sub>O, - 363,0; полученное m/z, 363,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-он. Круглодонную колбу объемом 100 мл наполняли гидроклоридом пиридина (13,0 г, 112 ммоль) и 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидином (1,77 г, 4,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 170°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Смесь очищали с помощью FCC (градиент 20:1 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-она (1,2 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>O, - 349,0; полученное m/z, 349,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 41: 2-метилсульфанилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия А: метил 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксилат. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли метил 5-бром-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксилатом (130 г, 494 ммоль), 1,4-диоксаном (1,5 л), 2-[(E)-2-этоксиэтинил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксабороланом (198 г, 999 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10,9 г, 14,9 ммоль), водой (300 мл) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (233 г, 1,10 моль). Полученный раствор перемешивали при 80°C. Через 16 ч полученную смесь выливали в воду (1,7 л) и экстрагировали этилацетатом (2 л × 3). Объединенные органические слои концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (5:95, этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксилата (87, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, - 254,3; полученное m/z, 255,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксамид. Герметичную пробирку объемом 1 л наполняли метил 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-

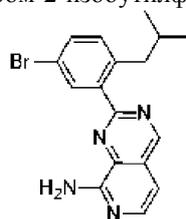
карбоксилат (50 г, 197 ммоль) и  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$  (500 мл, 7 Н). Полученный раствор перемешивали при  $55^\circ\text{C}$ . Через 2 ч полученную смесь концентрировали досуха с получением 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксамида (47 г, твердое вещество), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ , - 239,3; полученное  $m/z$ , 240,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С: 2-(метилсульфанил)-7Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли 5-[(E)-2-этоксиэтинил]-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксамидом (46 г, 192), толуолом (920 мл) и моногидратом п-толуолсульфоновой кислоты (3,3 г, 19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при  $90^\circ\text{C}$ . Через 2 ч полученную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  на ледяной/соляной бане. Полученный раствор разбавляли 2 л петролейного эфира, полученные твердые вещества собирали фильтрованием и промывали петролевым эфиром (100 мл  $\times$  3). Полученный органический фильтрат концентрировали досуха с получением 2-(метилсульфанил)-7Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-она (31,4, 85%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{OS}$ , - 193,2; полученное  $m/z$ , 194,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D: 8-хлор-2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидин. Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли 2-(метилсульфанил)-7Н,8Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-оном (31,4 г, 163 ммоль),  $\text{ACN}$  (500 мл) и  $\text{POCl}_3$  (73,7 г, 481 ммоль). Полученный раствор нагревали при  $70^\circ\text{C}$ . Через 2 ч полученную смесь концентрировали досуха. К полученному остатку по частям добавляли воду (1 л). Уровень pH раствора довели до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Твердые вещества собирали фильтрованием и фильтрат концентрировали досуха с получением 8-хлор-2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидина (32,1 г, 93%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_3\text{S}$ , - 211,0; полученное  $m/z$ , 212,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия E: 2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Герметичную пробирку объемом 1 л наполняли 8-хлор-2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидином (32,1 г, 152 ммоль) и  $\text{NH}_3$  в IPA (320 мл, 2 М). Полученный раствор нагревали при  $145^\circ\text{C}$ . Через 16 ч полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (3:1, DCM/этилацетат) с получением 2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (11,3 г, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{S}$ , - 192,1; полученное  $m/z$ , 193,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,3-9,2 (м, 1H), 7,97-7,87 (м, 1H), 7,06 (с, 2H), 7,0-6,9 (м, 1H), 2,7-2,6 (м, 3H).

Промежуточное соединение 42: 2-(5-бром-2-изобутилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия A: 5-бром-2-изобутилбензонитрил. В круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-йодбензонитрил (1,9 г, 6,2 ммоль), три(фуран-2-ил)фосфан (0,14 г, 0,61 ммоль) и бис(добензилиденеацетон)палладий(0). Сосуд закрывали перегородкой, атмосферу вакуумировали, а затем продували  $\text{N}_2$  (3 $\times$ ). Сосуд наполняли сухим ТГФ (20 мл) и обеспечивали перемешивание при комн. темп. до тех пор, пока исходный гомогенный красный раствор не становится гомогенным желтым раствором (приблизительно 15 мин). Затем полученную смесь обрабатывали бромидом изобутилцинка (13 мл, 6,5 ммоль, 0,5 М в ТГФ) и перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл), фильтровали через слой диатомита и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением 2-(5-бром-2-изобутилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (1,2 г, 79%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$ , - 237,02; полученное  $m/z$ , 238,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74-7,72 (м, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,16 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,67 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 2,03-1,89 (м, 1H), 0,95 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H).

Стадия B: (5-бром-2-изобутилфенил)метанамин. В круглодонной колбе объемом 100 мл гомогенный раствор 5-бром-2-изобутилбензонитрила (1,4 г, 5,9 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и затем медленно обрабатывали с помощью комплекса  $\text{BH}_3$  и ТГФ (13 мл, 13 ммоль, 1 М в ТГФ). После завершения добавления  $\text{BH}_3$  и ТГФ полученный раствор нагревали до комн. темп. Устанавливали водоохлаждаемый обратный холодильник и раствор нагревали при  $75^\circ\text{C}$  в течение 90 мин. Затем полученную смесь охлаждали до комн. темп. и подкисляли до уровня pH приблизительно 2 с помощью  $\text{HCl}$  (приблизительно 3 мл, 1 М). Через 10 мин уровень pH смеси довели до  $>10$  с помощью 1 М  $\text{NaOH}$ . Затем смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали соевым раствором (100 мл  $\times$  2). Объединенный органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали почти досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением (5-бром-2-изобутилфенил)метанамина (1,2 г, 73%), загрязненного приблизительно 12% *n*-BuOH (масс./масс.), который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BrN}$ , - 241,05; полученное  $m/z$ , 242,1

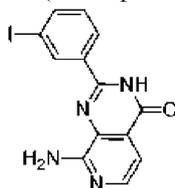
[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,49 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,46 (д, J=7,3 Гц, 2H), 1,86-1,74 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия С: 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин. 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин получали с использованием условий, аналогичных описанным для стадии А, в примере 53 с использованием 3-амино-2-хлоризоникотинальдегида и (5-бром-2-изобутилфенил)метанамина (462 мг, 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrClN<sub>3</sub>, - 375,01; полученное m/z, 376,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,61 (с, 1H), 8,56 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,75 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,21 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,13 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,79-1,67 (м, 1H), 0,82 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия D: 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В сосуд для микроволновой обработки добавляли раствор 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин (0,45 г, 1,20 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл), DIPEA (0,6 мл, 3,4 ммоль) и (2,4-диметоксифенил)метанамин (0,5 мл, 3,3 ммоль). Затем флакон герметично закрывали обжимным колпачком и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. Затем полученную гетерогенную смесь разбавляли ACN (10 мл), подвергали краткой ультразвуковой обработке, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (0,6 г, 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, - 506,13; полученное m/z, 507,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,29 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,86 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,46-6,41 (м, 1H), 4,77 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,90 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H), 0,73 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия E: 2-(5-бром-2-изобутилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Гомогенный раствор 2-(5-бром-2-изобутилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (0,57 г, 1,09 ммоль) в ТГФ (5 мл) при комнатной температуре обрабатывали TFA (7 мл), а затем нагревали при 80°C в течение 15 мин. Затем полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл), а затем DIPEA (1 мл). Затем смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением 2-(5-бром-2-изобутилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (0,14 г, 37%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>4</sub>, - 356,06; полученное m/z, 357,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,37 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,03 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,02 (с, 2H), 2,92 (д, J=7,1 Гц, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H), 0,78 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Промежуточное соединение 43: 8-амино-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он.



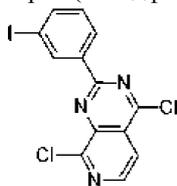
Стадия А: 3-амино-2-хлоризоникотиновая кислота. Круглодонную колбу объемом 500 мл наполняли 3-аминоизоникотиновой кислотой (5,0 г, 36 ммоль) и концентрированной HCl (110 мл, 37%). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям обрабатывали 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (2,2 мл, 38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C с последующим перемешиванием в течение 1 ч при комн. темп. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали холодным ACN (25 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением 3-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (2,8 г, 45%), которую использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, - 172,0; полученное m/z, 173,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,69 (уш с, 1H), 7,68-7,56 (м, 2H), 6,85 (уш с, 2H).

Стадия B: 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. Герметичную круглодонную колбу объемом 100 мл наполняли раствором 3-амино-2-хлоризоникотиновой кислоты (2,8 г, 16 ммоль) и DIPEA (8,5 мл, 18 ммоль) в DMF (40 мл). Смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором 3-йодбензоилхлорида (4,8 г, 18 ммоль) в ТГФ (2 мл). Затем полученную смесь нагревали до комн. темп. и обрабатывали дополнительным количеством 3-йодбензоилхлорида (0,47 г). Через 30 мин добавляли 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (6,1 г, 16 ммоль) одной частью, после чего нагревали при 60°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и обрабатывали NH<sub>4</sub>OH (6 мл, 43 ммоль, 28%). Затем сосуд герметизировали и нагревали при 100°C в течение 3 ч. Затем полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток растирали с HCl (100 мл, 1 M), выделяли фильтрованием и сушили под высоким вакуумом с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (3,5 г, 56%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>7</sub>ClIN<sub>3</sub>O, - 382,93; полученное m/z, 384,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,12 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H).

Стадия С: 8-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. 8-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он получали с использованием условий, аналогичных описанным для стадии D, промежуточного соединения 42 с использованием 8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}IN_4O_3$ , - 514,05; полученное  $m/z$ , 515,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,79 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,95 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 7,73 (т,  $J=6,2$  Гц, 1H), 7,35 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,98 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 6,58 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,46-6,39 (м, 1H), 4,62 (д,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (с, 3H).

Стадия D: 8-амино-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. 8-амино-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он получали с использованием условий, аналогичных описанным для стадии E, промежуточного соединения 42 с использованием 8-((2,4-диметоксибензил)амино)-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_9IN_4O$ , - 363,98; полученное  $m/z$ , 365,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,72 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,36 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=5,9$  Гц, 2H), 7,33 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,04-6,94 (м, 3H).

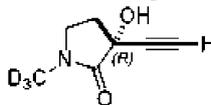
Промежуточное соединение 44: 4,8-дихлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин.



Стадия А: 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. Круглодонную колбу объемом 500 мл наполняли 3-амино-2-метоксиизоникотиновой кислотой (20,0 г, 119 ммоль), DIEA (73 мл, 416 ммоль) и DMF (250 мл), затем раствором 3-йодбензоилхлорида (34,8 г, 131 ммоль, 1,10 экв.) в ТГФ (100 мл). Желтую смесь перемешивали при 25°C в течение 5 мин. Через 30 мин добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (48 г, 125 ммоль). Через 30 мин добавляли  $NH_4OH$  (98 мл, 714 ммоль, чистота 28,0%) и перемешивали густую смесь в течение 30 мин. После этого желтую смесь нагревали при 120°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в HCl (1000 мл, 1 Н), подвергали ультразвуковой обработке в течение 5 мин и твердое вещество собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество растирали с ТГФ (200 мл) с получением 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (30 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия В: 4,8-дихлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин. Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли 2-(3-йодфенил)-8-метоксипиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-оном (38 г, 100 ммоль) и  $POCl_3$  (197 мл, 2,12 ммоль). Желтую смесь нагревали при 80°C в атмосфере  $N_2$  в течение 12 ч. Полученную смесь оставляли при комн. темп. в течение 2 дней, а затем смесь концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (100% DCM) с получением 4,8-дихлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4d]пиримидина (26 г, 63%) в виде желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 45: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он.



Стадия А: 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксибутановая кислота. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 4-амино-2-гидроксибутановой кислоты (200 г, 1,67 моль) в воде (1 л). После этого добавляли  $K_2CO_3$  (695 г, 4,99 моль) в нескольких партиях при 0°C. К этой смеси добавляли раствор ди-трет-бутилдикарбоната (436 г, 2 моль) в диоксане (1 л) по каплям при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 24 ч при 20-25°C. Полученную смесь промывали петролевым эфиром (1 л  $\times$  2). Объединенную водную фазу охлаждали до 0°C на водяной/ледяной бане и доводили до pH=4-5 с помощью HCl (6N). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (1 л  $\times$  4). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксибутановой кислоты (260 г, 71%) в виде желтого масла.

Стадия В: метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксибутаноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором 4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-гидроксибутановой кислотой (260 г, 1,19 моль) в N, N-диметилформамиде (2,5 л) и  $C_2CO_3$  (503 г, 1,54 моль). Через 10 мин по каплям добавляли йодметан (202 г, 1,42 моль) с перемешиванием при комн. темп. Через 4,5 ч смесь выливали в воду/лед (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 л  $\times$  2). Объединенные органические экстракты промывали солевым

раствором (1 л × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Это позволило получить метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидроксипуаноат (180 г, 65%) в виде желтого масла.

Стадия С: метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пуаноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором метил-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-гидроксипуаноата (180 г, 0,77 моль) в дихлорметане (1,8 л) и имидазоле (108 г, 1,54 моль). После этого добавляли трет-бутил(хлор)диметилсилан (231 г, 1,53 моль) в нескольких партиях при 0°C. Полученный раствор нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 16 ч. После этого смесь выливали в воду/лед (1 л) и экстрагировали дихлорметаном (1,5 л × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пуаноата (200 г, 75%) в виде светло-желтого масла.

Стадия D: метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пуаноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли метил-4-[[трет-бутоксикарбонил]амино]-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]пуаноатом (50,0 г, 144 ммоль), N,N-диметилформамидом (500 мл) и CD<sub>3</sub>I (62,6 г, 432 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C и гидрид натрия (8,60 г, 358 ммоль, 60%) добавляли несколькими порциями при 0°C. Через 2 ч при 0°C смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (250 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Описанную выше процедуру (стадия D) повторяли 3 раза и получили метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пуаноат (200 г, 95%) в виде светло-желтого масла.

Стадия E: метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-гидроксипуаноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пуаноатом (200 г, 549 ммоль), метанолом (2 л) и гидрофторидом амина (204 г, 5,51 моль). Полученный раствор нагревали при 50°C. Через 12 ч полученный раствор охлаждали до комн. темп., концентрировали досуха и разбавляли водой (1 л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1 л × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Это позволило получить метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-гидроксипуаноат (137 г) в виде светло-желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия F: метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-оксипуаноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-гидроксипуаноатом (137 г, 547 ммоль), дихлорметаном (1,4 л) и 1,1,1-трис(ацетолокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-оном, (периодинан Десса-Мартина, 348 г, 821 ммоль) при 5°C. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. После этого смесь выливали в водный раствор бикарбоната натрия (2 л). Полученные твердые вещества фильтровали и фильтрат экстрагировали дихлорметаном (1,5 л × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:3, этилацетат/петролейный эфир) с получением метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-оксипуаноата (81 г, 60%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,90 (с, 3H), 3,56 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,08 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H).

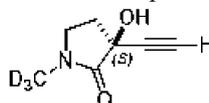
Стадия G: метил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)этил)-2-гидроксипут-3-иноат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли метил 4-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)-2-оксипуаноатом (20 г, 81 ммоль) в ТГФ (0,2 л). Раствор охлаждали до -78°C с последующим добавлением по каплям бром(этинил)магния (274 мл, 138 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -40°C. Через 2 ч насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) добавляли по каплям при -70°C. Полученную смесь медленно нагревали до комн. темп. и экстрагировали этилацетатом (800 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (800 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали досуха. Описанную выше процедуру (стадия G) повторяли 3 раза и объединенные остатки позволяли получить метил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)этил)-2-гидроксипут-3-иноат (82 г) в виде желтого масла.

Стадия H: метил 2-гидрокси-2-(2-((метил-d<sub>3</sub>)амино)этил)бут-3-иноат в виде трифторацетатной соли. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором метил 2-(2-((трет-бутоксикарбонил)(метил-d<sub>3</sub>)амино)этил)-2-гидроксипут-3-иноата (70,0 г, 255 ммоль), дихлорметана (420 мл) и трифторуксусной

кислоты (140 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь концентрировали досуха и использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

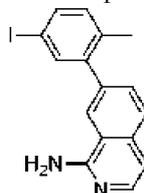
Стадия I: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли раствором метил 2-гидрокси-2-(2-((метил-d<sub>3</sub>)амино)этил)бут-3-иноата в виде трифторацетатной соли (70,0 г, 243 ммоль), метанола (700 мл) и карбоната калия (133 г, 964 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Полученные твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) и затем перекристаллизовывали из диэтилового эфира (100 мл) с получением рацемического 3-этил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-она (16 г, 46%) в виде желтого твердого вещества. Этот материал дополнительно очищали препаративной хиральной СЖХ (Chiralpak AS-H, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO<sub>2</sub> (80%) и IPA (0,1% DEA) (20%); Детектор, УФ-излучение λ=220 нм) с получением (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-она (5,4 г, 34%, >97% э.и.) в виде коричневого твердого вещества и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-она [промежуточное соединение 46, 5,2 г, 33%, >97% э.и.] в виде коричневого твердого вещества. Данные для (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-она: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>D<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, - 142,08; полученное m/z, 143,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,41-3,38 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H).

Промежуточное соединение 46: (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 45, стадии I позволило получить (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он (5,2 г, 33%, >97% э.и.) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>D<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, - 142,08; полученное m/z, 143,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 3,41-3,38 (т, J=5,2 Гц, 2H), 3,03 (с, 1H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 1H).

Промежуточное соединение 47: 7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин.



Стадия А: бис-трет-бутил (7-бромизохинолин-1-ил)карбамат. В круглодонной колбе объемом 1 л DMAP (0,13 г, 1,05 ммоль) добавляли к суспензии 7-бромизохинолин-1-амина (4,7 г, 21 ммоль) и ди-трет-бутилкарбоната (9,2 г, 42 ммоль) в DCM (210 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали с этилацетатом с получением бис-трет-бутил (7-бромизохинолин-1-ил)карбамата (6,1 г, 68%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, - 422,08; полученное m/z, 423,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,47 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,84-7,73 (м, 2H), 7,65 (д, J=5,7, 1,0 Гц, 1H), 1,36 (с, 18H).

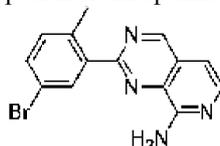
Стадия В: бис-трет-бутил (7-(5-амино-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамат. Во флакон объемом 20 мл добавляли бис-трет-бутил (7-бромизохинолин-1-ил)карбамат (1,0 г, 2,4 ммоль), 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0,82 г, 3,54 ммоль) и 1,4-диоксан (16 мл). Раствор продували N<sub>2</sub> в течение 10 мин, добавляли карбонат цезия (2,3 г, 7,09 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфонат (0,2 г, 0,14 ммоль), сосуд закрывали и перемешивали при комн. темп. Через 12 ч добавляли (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (0,1 г, 0,07 ммоль) и нагревали смесь при 50°C в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп. и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (40 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 60% с использованием этилацетата и гексанов) с получением бис-трет-бутил (7-(5-амино-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамата (0,8 г, 75%) в виде красного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, - 449,55; полученное m/z, 450,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 6,99 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,28 (с, 18H).

Стадия С: бис-трет-бутил (7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамат. В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 4-метилбензолсульфоновую кислоту (1,3 г, 7,7 ммоль) в раствор бис-

трет-бутил (7-(5-амино-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамата (1,2 г, 2,6 ммоль) в ACN (7 мл) при 0°C и смесь перемешивали в течение 30 мин, поддерживая температуру реакции. Добавляли раствор нитрита натрия (0,4 г, 5,2 ммоль) в воде (3,5 мл) с последующим добавлением раствора йодида калия (0,9 г, 5,2 ммоль) в воде (3,5 мл). Смесь оставляли медленно нагреваться до комн. темп. в течение 2 ч, затем разделяли между DCM (30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 60%, этилацетат и гексаны) с получением бис-трет-бутил (7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамата (0,7 г, 49%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, - 560,43; полученное m/z, 561,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,32 (с, 18H).

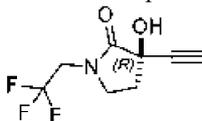
Стадия D: 7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли TFA (0,5 мл, 6,27 ммоль) в раствор бис-трет-бутил (7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-ил)карбамата (0,70 г, 1,25 ммоль) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, разделяли между DCM (20 мл) и водой (10 мл) и уровень pH доводили до 12 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический экстракт отделяли, концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент MeOH и DCM от 0 до 5%) с получением 7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амина (0,4 г, 89%) в виде красного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>2</sub>, - 360,20; полученное m/z, 361,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 48. 2-(5-бром-2-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Во флакон добавляли следующие твердые реактивы: промежуточное соединение 41 [2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин, 200 мг, 1,04 ммоль], (5-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту (334 мг, 1,55 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 мг, 0,041 ммоль) и 3-метилсалицилат меди (I) (334 мг, 1,55 ммоль). Затем добавляли 1,4-диоксан (18 мл, который дегазировали аргоном в течение 20 мин перед использованием). Флакон закрывали и затем вакуумировали/продували азотом 3 раза. Затем смесь помещали в предварительно нагретый алюминиевый колбонагреватель при 100°C. Через 2,75 ч содержимое фильтровали через слой диатомита, который промывали NH<sub>3</sub> в MeOH (2 M) и этилацетате (2:1) с получением коричневатого масла, которое очищали с помощью FCC (100% DCM с повышением до 5% 2 M NH<sub>3</sub>-MeOH-DCM) с получением 2-(5-бром-2-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (40 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>, - 314,02; полученное m/z, 315,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,36 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,2, 2,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,09 (уш с, 1H), 6,10 (уш с, 1H), 2,61 (с, 3H).

Промежуточное соединение 49: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



Стадия А: трет-бутил 3-((2,2,2-трифторэтил)амино)пропаноат. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли гидрохлоридом трет-бутил 3-аминопропаноата (100 г, 550 ммоль), ТГФ (500 мл), DMF (500 мл), DIEA (273 мл, 2,11 моль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонатом (192 г, 826 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч. Полученный раствор разбавляли этилацетатом (2 л), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1 л) и соевым раствором (1 л × 2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:3, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил 3-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропаноата (90 г, 72%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, - 227,1; полученное m/z, 228,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: трет-бутил 3-(2-этокси-2-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамидо)пропаноат. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли трет-бутил 3-[(2,2,2-трифторэтил)амино]пропаноат (90 г, 397 ммоль), DCM (1000 мл) и ТЕА (165 мл, 1,20 моль). Затем по каплям добавляли этилоксалохлоридат (65 г, 475 ммоль) при перемешивании при 5°C. Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Полученную смесь разделяли в воду (1 л), органический слой отделяли и промывали соевым раствором (1 л). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:3, этилацетат/петролейный эфир) с получением трет-бутил 3-[2-этокси-2-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетамидо]пропаноата (110 г, 85%) в виде желтого масла.

Стадия С: трет-бутил 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоксилат. Трехгорлую

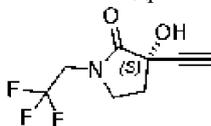
круглодонную колбу объемом 2 л наполняли трет-бутил 3-[2-этокси-2-оксо-N-(2,2,2-трифторэтил)ацетидамидо]пропаноатом (110 г, 336 ммоль) и ТГФ (1,2 л). К раствору порциями добавляли *t*-BuOK (38,5 г, 343 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70°C, затем разделяли с помощью воды (500 мл). Уровень pH раствора доводили до 4 с помощью HCl (6N). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (1 л) и органический слой промывали солевым раствором (1 л). Полученный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток позволил получить трет-бутил 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоксилат (70 г, 74%) в виде желтого полутвердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия D: 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоновая кислота. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли трет-бутил 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоксилат (200 г, 711 ммоль) и 2,2,2-трифторацетальдегид (800 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., после чего полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток осаждали путем добавления ACN (800 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрования и промывали ACN (200 мл) с получением 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (110 г, 69%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, - 225,0; полученное m/z, 226,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,31-3,97 (м, 5H).

Стадия E: 1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2,3-дион. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли 4,5-диоксо-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-3-карбоновой кислотой (90 г, 399 ммоль) и ТГФ (1,2 л). Полученный раствор перемешивали в течение 10 ч при 70°C. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха с получением 1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2,3-диона (70 г, 96,68%) в виде белого твердого вещества.

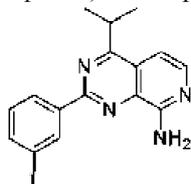
Стадия F: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он. Круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2,3-дионом (70 г, 387 ммоль) и ТГФ (1,6 л). Затем по каплям при перемешивании добавляли бром(этинил)магний (1,6 л, 775 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли с помощью насыщенного водного хлорида аммония (3 л) и экстрагировали этилацетатом (2 л × 2). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:1, этилацетат:петролейный эфир) с получением рацемического 3-этил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она (13 г, 16%) в виде светло-желтого твердого вещества. Энантимеры (R) и (S) разделяли хиральной препаративной СЖХ (колонка, CHIRALPAK AD-H SFC, 5×25 см, 5 мкм; подвижная фаза, CO<sub>2</sub> (87%) и IPA:HEX=1:1 (13%), с получением (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она (6,1 г, 36%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она (промежуточное соединение 50, 6 г, 35%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. Данные для (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, - 207,0; полученное m/z, 208,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,13 (дк, J=15,2, 9,4 Гц, 1H), 3,98 (дк, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 2H), 3,09 (с, 1H), 2,51 (дт, J=12,7, 5,1 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=12,7, 7,8 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 71,48 (с). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -79,3 (с=0,32 в MeOH).

Промежуточное соединение 50: (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



Хиральное разделение, описанное для промежуточного соединения 49, позволило получить (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он (6 г, 35%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, - 207,0; полученное m/z, 208,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,13 (дк, J=15,2, 9,4 Гц, 1H), 3,98 (дк, J=15,2, 9,2 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=7,8, 5,1 Гц, 2H), 3,09 (с, 1H), 2,51 (дт, J=12,7, 5,1 Гц, 1H), 2,27 (дт, J=12,7, 7,8 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 71,48 (с). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +58,5 (с=0,30 в MeOH).

Промежуточное соединение 51: 2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия A: трет-бутил (2-хлор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)карбамат. Гомогенный раствор трет-бутил (2-хлорпиридин-3-ил)карбамата (2,0 г, 8,8 ммоль) и TMEDA (4,0 мл, 27 ммоль) в

сухом ТГФ (50 мл) охлаждали до  $-45^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и обрабатывали по каплям  $n\text{-BuLi}$  (10,5 мл, 26,2 ммоль, 2,5 М в гексанах). Через 30 мин добавляли по каплям изо-бутиральдегид (3,0 мл, 33 ммоль). Через 10 мин добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл) и полученную смесь нагревали до комн. темп. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), органический слой отделяли и промывали соевым раствором (250 мл  $\times$  2). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением трет-бутил (2-хлор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)карбамата (2,4 г, 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , - 300,12; полученное  $m/z$ , 301,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,26 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,52 (с, 1H), 2,08-1,96 (м, 1H), 1,51 (с, 9H), 1,13-0,97 (м, 3H), 0,79-0,63 (м, 3H).

Стадия В: трет-бутил (2-хлор-4-изобутирилпиридин-3-ил)карбамат. Гомогенный раствор трет-бутил (2-хлор-4-(1-гидрокси-2-метилпропил)пиридин-3-ил)карбамата (2,4 г, 7,9 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и обрабатывали 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-оном (периодинан Десса-Мартина, 3,8 г, 8,8 ммоль) в одной части. Полученную смесь немедленно удаляли из охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комн. темп. Через 1 ч при комн. темп. добавляли дополнительное количество 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-она (периодинан Десса-Мартина, 0,3 г, 0,7 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (250 мл), затем соевым раствором (200 мл  $\times$  2). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением трет-бутил (2-хлор-4-изобутирилпиридин-3-ил)карбамата (2,2 г, 91%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}_3$ , - 298,11; полученное  $m/z$ , 299,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,25 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 6,96 (уш с, 1H), 3,19 (гепт,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,16 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).

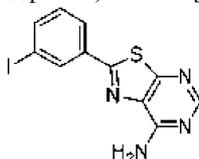
Стадия С: 1-((3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-он. Гомогенный раствор трет-бутил (2-хлор-4-изобутирилпиридин-3-ил)карбамата (2,2 г, 7,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 мл) обрабатывали TFA (6,0 мл, 78 ммоль) при комн. темп. Через 40 мин смесь концентрировали почти досуха и остаток очищали с помощью FCC с получением 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-она (1,4 г, 99%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$ , - 198,06; полученное  $m/z$ , 199,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 6,74 (с, 2H), 3,55 (гепт,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,22 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Стадия D: 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин. Гомогенный раствор 1-(3-амино-2-хлорпиридин-4-ил)-2-метилпропан-1-она (1,1 г, 5,3 ммоль) и (3-йодфенил)метанамина (1,3 г, 5,6 ммоль) в о-ксилене (2 мл) нагревали в течение 30 мин при  $100^{\circ}\text{C}$ . Смесь охлаждали до комн. темп., обрабатывали 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксилом (1,1 г, 6,4 ммоль) и затем нагревали при  $140^{\circ}\text{C}$ . Через 2 ч смесь охлаждали до комн. темп., обрабатывали дополнительным количеством 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксила (0,4 г, 2,5 ммоль) и нагревали при  $140^{\circ}\text{C}$ . Через 30 мин смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и фильтровали через слой диатомита. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC с получением 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидина (0,3 г, 12%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClIN}_3$ , - 408,98; полученное  $m/z$ , 410,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия E: N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии D промежуточного соединения 42, с использованием 8-хлор-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{IIN}_4\text{O}_2$ , - 540,10; полученное  $m/z$ , 541,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92-8,89 (м, 1H), 8,59-8,54 (м, 1H), 8,08 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,53 (т,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7,31 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,24 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,94 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 6,53 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,47-6,42 (м, 1H), 4,81 (д,  $J=6,1$  Гц, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,77-3,69 (м, 1H), 1,44 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Стадия F: 2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. 2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии E для промежуточного соединения 42, с использованием N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{IN}_4$ , - 390,03; полученное  $m/z$ , 391,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (т,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,62-8,57 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,86-7,79 (м, 1H), 7,29-7,23 (м, 1H), 7,12 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,11 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 3,81-3,73 (м, 1H), 1,47 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Промежуточное соединение 52: 2-(3-йодфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин.

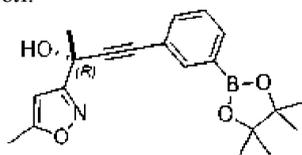


Стадия A: N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-йодбензамид. Круглодонную колбу

объемом 50 мл наполняли 5,6-диаминопиримидин-4(3H)-оном (0,26 г, 2,02 ммоль) и 1,4-диоксаном (10 мл) с последующей обработкой DIPEA (1 мл, 5,80 ммоль) и 3-йодбензоилхлоридом (0,3 мл, 2,139 ммоль, 1,9 г/мл). Через 1 ч при комн. темп. полученную смесь разбавляли MeCN (15 мл) и подвергали краткой ультразвуковой обработке. Полученное твердое вещество отделяли фильтрованием и сушили под высоким вакуумом с получением N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-йодбензамида (537 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_9IN_4O_2$ , - 355,98; полученное  $m/z$ , 357,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,73 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,93 (д,  $J=10,7$  Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,42 (с, 2H).

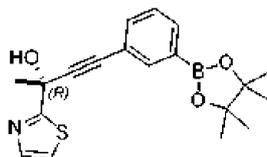
Стадия В: 2-(3-йодфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин. Круглодонную колбу объемом 50 мл наполняли N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-йодбензамидом (0,42 г, 1,19 ммоль) и пиридином (5 мл). Полученный раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали пентасульфидом фосфора (0,35 г, 1,55 ммоль). Полученную смесь нагревали до комн. темп. и затем нагревали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комн. темп. и обрабатывали дополнительным количеством пентасульфида фосфора (0,19 г, 0,84 ммоль). После еще 30 мин нагревания при 100°C смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли  $H_2O$  (25 мл) и доводили уровень pH до приблизительно 5 с помощью 1 М HCl. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением 2-(3-йодфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (0,32 г, 76%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_7IN_4S$ , - 353,94; полученное  $m/z$ , 354,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51-8,47 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,84 (уш с, 2H), 7,38 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H).

Промежуточное соединение 53: (R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



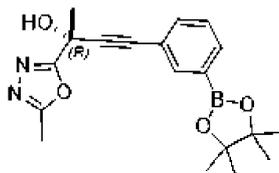
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 4, за исключением использования 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол], с получением количественного выхода оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{24}BNO_4$ , - 353,18; полученное  $m/z$ , 354,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (уш с, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 6,14 (уш с, 1H), 2,96 (уш с, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 54: (R)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



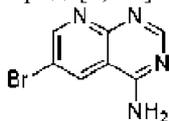
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и промежуточного соединения 30 [(R)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол] с получением (295 мг, 54%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{22}BNO_3S$ , - 355,14; полученное  $m/z$ , 356,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,92 (т,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,54 (дт,  $J=7,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 55: (R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



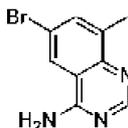
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{23}BN_2O_4$ , - 354,18; полученное  $m/z$ , 355,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,90 (уш с, 1H), 7,74-7,76 (м, 1H), 7,50-7,55 (м, 1H), 7,32 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,14 (уш с, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 56: 6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин.



Две параллельные реакции проводили в герметичных флаконах объемом 20 мл, каждый из которых содержал 6-бром-4-хлорпиридо[2,3-d]пиримидин (505 мг, 2,07 ммоль) и аммиак (6 мл, 7Н в MeOH). Флаконы закрывали и помещали в предварительно нагретый алюминиевый колбонагреватель при 100°C. Через 20 мин полученные смеси охлаждали, объединяли и разбавляли этилацетатом (30 мл). Полученные белые твердые вещества собирали фильтрованием, промывали с помощью Et<sub>2</sub>O (30 мл) и сушили с получением 6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина (844 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>4</sub>, - 225,05; полученное m/z - 226,95 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,10-8,97 (м, 2Н), 8,56 (с, 1Н), 8,23 (уш с, 2Н).

Промежуточное соединение 57: 6-бром-8-метилхиназолин-4-амин.



Стадия А: 6-бром-8-йодхиназолин-4(3Н)-он. Суспензию метил 2-амино-5-бром-3-йодбензоата (2,04 г, 5,73 ммоль) и формиата аммония (0,70 г, 11,1 ммоль) в формамиде (7 мл) нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 200°C. Затем смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и подвергали краткой ультразвуковой обработке. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали H<sub>2</sub>O (25 мл × 2) и сушили с получением 6-бром-8-йодхиназолин-4(3Н)-она (1,61 г, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>BrIN<sub>2</sub>O, - 349,86; полученное m/z, 351,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,64 (уш с, 1Н), 8,51 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,25 (с, 1Н), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1Н).

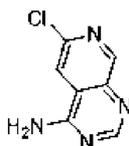
Стадия В: 6-бром-4-хлор-8-йодхиназолин. Суспензию 6-бром-8-йодхиназолин-4(3Н)-она (1,14 г, 3,23 ммоль) в фосфорилхлориде (10 мл) охлаждали до 0°C и обрабатывали DIPEA (0,7 мл, 4,06 ммоль). Смесь нагревали до комн. темп. и затем нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 120°C. После этого смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC с получением 6-бром-4-хлор-8-йодхиназолин (0,93 г, 78%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>3</sub>BrClN<sub>2</sub>, - 367,82; полученное m/z, 368,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1Н), 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,45 (д, J=2,0 Гц, 1Н).

Стадия С: 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-йодхиназолин-4-амин. 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-йодхиназолин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии для D промежуточного соединения 42, с использованием 6-бром-4-хлор-8-йодхиназолина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>BrIN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 498,94; полученное m/z, 500,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,80 (т, J=5,3 Гц, 1Н), 8,70 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,58-8,44 (м, 2Н), 7,11 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,48-6,42 (м, 1Н), 4,64 (д, J=5,3 Гц, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,74 (с, 3Н).

Стадия D: 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-метилхиназолин-4-амин. В сцинтилляционный флакон объемом 20 мл добавляли 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-йодхиназолин-4-амин (0,16 г, 0,32 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,03 г, 0,05 ммоль). Флакон закрывали перегородкой, атмосферу вакуумировали, продували N<sub>2</sub> (3 раза) и флакон загружали в сухой 1,4-диоксан (3 мл), а затем триметилбороксин (0,05 мл, 0,35 ммоль). Затем флакон помещали в нагревательный блок, который предварительно нагревали при 100°C, и оставляли перемешиваться. Через 1 ч добавляли дополнительное количество триметилбороксина (0,04 г) и полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Затем полученную смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) и фильтровали через диатомит. Фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-метилхиназолин-4-амина (97 мг, 78%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, - 387,06; полученное m/z, 388,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (т, J=5,4 Гц, 1Н), 8,55-8,43 (м, 2Н), 7,80 (с, 1Н), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,58 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 6,47-6,42 (м, 1Н), 4,62 (д, J=5,4 Гц, 2Н), 3,82 (с, 3Н), 3,73 (с, 3Н), 2,55 (с, 3Н).

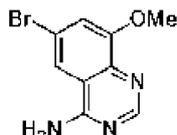
Стадия E: 6-бром-8-метилхиназолин-4-амин. 6-бром-8-метилхиназолин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии E промежуточного соединения 42, с использованием 6-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-8-метилхиназолин-4-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>3</sub>, - 236,99; полученное m/z, 238,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,44 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 7,96-7,70 (м, 3Н), 2,54 (с, 3Н).

Промежуточное соединение 58: 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



В герметичную пробирку, содержащую 4,6-дихлорпиридо[3,4-d]пиримидин (200 мг, 1,00 ммоль) и DCE (2,5 мл), добавляли  $\text{NH}_3$  (1,0 мл, 7 М в MeOH). Флакон нагревали при 60°C в течение 2 ч. После этого добавляли дополнительное количество  $\text{NH}_3$  (1,0 мл, 7 М в MeOH) и смесь нагревали при 66°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комн. темп. и полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (176 мг, 97%) в виде бежевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_4$ , - 180,02; полученное  $m/z$ , 181,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 8,26 (с, 2H).

Промежуточное соединение 59: 6-бром-8-метоксихиназолин-4-амин.



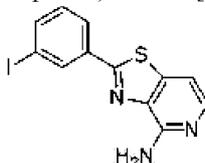
Стадия А: метил-2-амино-5-бром-3-метоксибензоат. В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-2-амино-3-метоксибензоат (2,6 г, 11 ммоль) и TFA (20 мл). Затем одной частью добавляли N-бромсукцинимид (2,2 г, 12 ммоль) при комн. темп. Через 30 мин полученную смесь концентрировали досуха, остаток растворяли в DCM (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл  $\times$  2). Органический слой сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC с получением метил 2-амино-5-бром-3-метоксибензоата (2,1 г, 61%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_3$ , - 258,98; полученное  $m/z$ , 260,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,43 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,10 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 6,49 (уш с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

Стадия В: 6-бром-8-метохиназолин-4(3H)-он. 6-бром-8-метоксихиназолин-4(3H)-он получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии А промежуточного соединения 57, с использованием метил 2-амино-5-бром-3-метоксибензоата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ , - 253,97; полученное  $m/z$ , 255,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С: 6-бром-4-хлор-8-метоксихиназолин. Герметичный флакон наполняли 6-бром-8-метоксихиназолин-4(3H)-оном (0,49 г, 1,61 ммоль) и фосфорилхлоридом (5 мл). Полученную смесь нагревали в микроволновом реакторе при 120°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и очищали с помощью FCC с получением 6-бром-4-хлор-8-метоксихиназолина (75 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}$ , - 271,94; полученное  $m/z$ , 273,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,07 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 4,11 (с, 3H).

Стадия D: 6-бром-8-метоксихиназолин-4-амин. 6-бром-8-метоксихиназолин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии В примера 40, с использованием 6-бром-4-хлор-8-метоксихиназолина при 80°C. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}$ , - 252,99; полученное  $m/z$ , 254,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 60: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиримидин-4-амин.



Стадия А: N-(4-хлорпиримидин-3-ил)-3-йодбензамид. Суспензию 4-хлорпиримидин-3-амина (0,25 г, 1,94 ммоль) в ТГФ (4 мл) обрабатывали DIPEA (1 мл, 5,80 ммоль) с последующим добавлением 3-йодбензоилхлорида (0,30 мл, 2,18 ммоль). Через 30 мин добавляли MeOH (5 мл) и полученную смесь концентрировали досуха. Остаток растирали с MeCN (10 мл) и подвергали краткой ультразвуковой обработке. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили с получением N-(4-хлорпиримидин-3-ил)-3-йодбензамида (0,36 г, 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClIN}_2\text{O}$ , - 357,94; полученное  $m/z$ , 359,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,48 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,46 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,70 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 7,38 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H).

Стадия В: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиримидин. Суспензию N-(4-хлорпиримидин-3-ил)-3-йодбензамида (0,25 г, 0,68 ммоль) в о-ксилене (5 мл) обрабатывали 2,4-бис(4-метоксифенил)-2,4-дитиоксо-1,3,2,4-дитиадифосфетаном (0,21 г, 0,49 ммоль) и затем реакционную смесь нагревали при 110°C. Через 13 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный

остаток очищали с помощью FCC с получением 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридина (173 мг, 75%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7IN_2S$ , - 337,94; полученное  $m/z$ , 339,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 8,56 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,46 (т,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,32-8,23 (м, 1H), 8,14 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,00 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,41 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H).

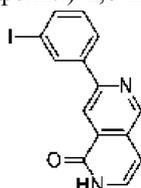
Стадия С: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин 5-оксид. Гомогенный раствор 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридина (0,16 г, 0,47 ммоль) в  $CHCl_3$  (5 мл) обрабатывали мета-хлоропероксибензойной кислотой (0,13 г, 0,54 ммоль) в одной части при комн. темп. Через 1 ч добавляли мета-хлоропероксибензойную кислоту (0,10 г, 0,41 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться. Через 1 ч смесь разбавляли  $CH_2Cl_2$  (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (25 мл), затем соевым раствором (25 мл  $\times$  2). Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток суспендировали в  $MeCN$  (10 мл) и подвергали краткой ультразвуковой обработке. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили с получением 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин 5-оксида (0,15 г, 70%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7IN_2OS$ , - 353,93; полученное  $m/z$ , 355,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,09 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,33-8,28 (м, 1H), 8,24 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,41 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H).

Стадия D: 4-хлор-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин. Суспензию 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин 5-оксида (0,13 г, 0,29 ммоль) в фосфорилхлориде (3 мл) перемешивали при комн. темп. Через 30 мин полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением 4-хлор-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридина (71 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_6ClIN_2S$ , - 371,90; полученное  $m/z$ , 372,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,49 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,81 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 1H).

Стадия E: N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амин. N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии D промежуточного соединения 42, с использованием 4-хлор-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}IN_3O_2S$ , - 503,02; полученное  $m/z$ , 504,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,39 (т,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,03 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,95-7,90 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,33 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,19 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,03 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,50 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 6,48-6,43 (м, 1H), 6,25 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,77 (д,  $J=5,7$  Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

Стадия F: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амин. 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии E промежуточного соединения 42, с использованием N-(2,4-диметоксибензил)-2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8IN_3S$ , - 352,95; полученное  $m/z$ , 354,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 61: 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1(2H)-он.



Стадия A: 2-(бензилокси)-5-бромпиридин. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л добавляли 5-бромпиридин-2-ол (500 г, 2,87 моль), (бромметил)бензол (500 г, 2,92 моль, 1,02 экв.), ТГФ (7,5 л) и  $Ag_2CO_3$  (475 г, 1,72 моль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 65°C. Смесь оставляли остывать до комн. темп., фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с петролейным эфиром (1 л). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением 2-(бензилокси)-5-бромпиридина (456 г, 60,1%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{10}BrNO$ , - 262,9. полученное  $m/z$ , 263,9  $[M+H]^+$ .

Стадия B: 2-(бензилокси)-5-бромизоникотинальдегид. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 10 л добавляли 2-(бензилокси)-5-бромпиридин (456 г, 1,73 моль) и ТГФ (4,5 л) в атмосфере азота. К полученной смеси по каплям добавляли LDA (1,04 л, 2 М в ТГФ/гексане) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -78°C и добавляли N,N-диметилформамид (139 г, 1,89 моль) по каплям при -78°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч при -78°C. Реакционную смесь нагревали до 0°C и добавляли насыщенный водный раствор  $NaHCO_3$  (3 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2,5 л  $\times$  2). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (1 л), сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(бензилокси)-5-бромизоникотинальдегида (408 г, 81%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{10}BrNO_2$ , - 290,9; полученное  $m/z$ , 291,9  $[M+H]^+$ .

Стадия C: 2-(бензилокси)-5-бромизоникотиновая кислота. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л добавляли 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-4-карбальдегид (408 г, 1,39 моль) и муравьиную

кислоту (1,6 л) при 0°C. К полученной смеси по каплям добавляли пероксид водорода (473 г, 4,17 моль, 30%). Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комн. темп. Полученную смесь разбавляли водой (3 л) и полученные твердые вещества собирали фильтрованием с получением 2-(бензилокси)-5-бромизоникотиновой кислоты (275 г, 64%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{10}BrNO_3$ , - 306,9; полученное m/z, 307,9  $[M+H]^+$ .

Стадия D: 2-(бензилокси)-5-бромизоникотинамид. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л добавляли 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-4-карбоновую кислоту (275 г, 892 ммоль) и ТГФ (2,75 л) при 0°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли ТЕА (135 г, 1,38 моль), затем добавляли i-BCF (158 г, 1,16 моль) по каплям в течение 15 мин при 0-10°C. Полученную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч при 0°C. К вышеуказанной смеси в одной части добавляли гидроксид аммония (275 мл, 3,85 моль, 30%). Полученную смесь перемешивали в течение еще 15 мин при комн. темп. и затем концентрировали досуха. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали водой (1 л) и сушили с получением 2-(бензилокси)-5-бромизоникотинамида (190 г, 69%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}BrN_2O_2$ , - 306,0; полученное m/z, 306,9  $[M+H]^+$ .

Стадия E: (E)-2-(бензилокси)-5-(2-этоксивинил)изоникотинамид. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л добавляли 2-(бензилокси)-5-бромпиридин-4-карбоксамид (190 г, 619 ммоль), 2-[(E)-2-этоксиэтенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (245 г, 1,24 моль),  $Na_2CO_3$  (131 г, 1,24 моль), EtOH (630 мл), толуол (630 мл) и  $H_2O$  (630 мл) в атмосфере азота. К полученной смеси добавляли  $Pd(PPh_3)_4$  (50,04 г, 43,3 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (3 л) и органический слой промывали водой (2 л × 2). Органический слой сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (от 1:0 до 1:1, петролейный эфир:этилацетат) с получением (E)-2-(бензилокси)-5-(2-этоксивинил)изоникотинамида (112 г, 61%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ , - 298,1; полученное m/z, 299,1  $[M+H]^+$ .

Стадия F: 7-(бензилокси)-2,6-нафтиридин-1(2H)-он. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л добавляли (E)-2-(бензилокси)-5-(2-этоксивинил)изоникотинамид (112 г, 375 ммоль) и толуол (2,8 л) в атмосфере азота. К полученной смеси добавляли  $TsOH \cdot H_2O$  (7,14 г, 37,5 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C. Через 4 ч смесь концентрировали и очищали путем растирания с петролейным эфиром:этилацетатом (300 мл) в соотношении 5:1 с получением 7-(бензилокси)-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (84 г, 89%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{12}N_2O_2$ , - 252,1; полученное m/z, 253,2  $[M+H]^+$ .

Стадия G: 7-(бензилокси)-1-метокси-2,6-нафтиридин. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л добавляли 7-(бензилокси)-1,2-дигидро-2,6-нафтиридин-1-он (84 г, 332 ммоль),  $CHCl_3$  (2,5 л), MeI (189 г, 1,31 моль) и  $Ag_2CO_3$  (101 г, 366 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 40°C в темноте. Через 4 ч полученную смесь охлаждали и фильтровали через слой диатомита. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (от 1:0 до 3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 7-(бензилокси)-1-метокси-2,6-нафтиридина (25 г, 28%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{14}N_2O_2$ , - 266,1; полученное m/z, 267,2  $[M+H]^+$ .

Стадия H: 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ол. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 7-(бензилокси)-1-метокси-2,6-нафтиридин (25 г, 93,88 ммоль) и трифторуксусную кислоту (600 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь охлаждали до 0-5°C. Уровень pH смеси доводили до 8 с помощью насыщенного  $NaHCO_3$  (водн.). Осажденные твердые вещества собирали фильтрованием, сушили в инфракрасном свете. В результате получали 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ол (12,3 г, 74,37%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_8N_2O_2$ , - 176,1; полученное m/z, 177,2  $[M+H]^+$ .

Стадия I: 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил трифторметансульфонат. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л добавляли 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ол (12,3 г, 69,8 ммоль), DCM (500 мл) и ТЕА (14,0 г, 139 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. К полученной смеси добавляли  $Tf_2O$  (24 г, 84 ммоль, 1,2) по каплям при 0°C. Через 2 ч полученную смесь нагревали до комн. темп. и промывали водой (200 мл). Органический слой сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил трифторметансульфоната (15,5 г, неочищенного) в виде коричневого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7F_3N_2O_4S$ , - 308,0; полученное m/z, 309,1  $[M+H]^+$ .

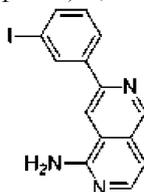
Стадия J: 3-(5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил)анилин. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил трифторметансульфонат (16 г, 50 ммоль), (3-аминофенил)бороновую кислоту (10 г, 75 ммоль),  $K_2CO_3$  (21 г, 151 ммоль), диоксан (225 мл),  $H_2O$  (75 мл) и  $Pd(PPh_3)_4$  (2,9 г, 2,5 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали при 80°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток разводили водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и

концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 3-(5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил)анилина (12,3 г, 97,3%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{13}N_3O$ , - 251,1; полученное  $m/z$ , 252,1  $[M+H]^+$ .

Стадия К: 7-(3-йодфенил)-1-метокси-2,6-нафтиридин. В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 3-(5-метокси-2,6-нафтиридин-3-ил)анилин (12 г, 49 ммоль) и TFA (100 мл). Полученный раствор концентрировали досуха. К остатку добавляли MeCN (180 мл) с последующим добавлением  $HBF_4 \cdot Et_2O$  (9,5 г, 59 ммоль), а затем трет-бутилнитрита (6,1 г, 59 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комн. темп. После этого полученную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (450 мл) и осажденные твердые вещества собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество добавляли в трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл с последующим добавлением TBAI (19 г, 53 ммоль) и  $CH_3CN$  (100 мл) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение еще 0,5 ч при комн. темп., а затем концентрированием досуха. Полученный остаток разводили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (90:5:5, петролейный эфир/этилацетат/DCM) с получением 7-(3-йодфенил)-1-метокси-2,6-нафтиридина (13 г, 73%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{11}IN_2O$ , - 361,9; полученное  $m/z$ , 363,1  $[M+H]^+$ .

Стадия Л: 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1(2H)-он. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, добавляли 7-(3-йодфенил)-1-метокси-2,6-нафтиридин (13 г, 36 ммоль), 1,4-диоксан (200 мл) и HCl/диоксан (200 мл, 6,58 моль). Полученный раствор нагревали при 40°C. Через 12 ч полученную смесь концентрировали. Полученный остаток разводили водой (200 мл) и доводили уровень pH раствора до 8 с помощью насыщенного водного раствора  $NaHCO_3$ . Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и перекристаллизовывали из DMF (120 мл) и воды (50 мл) с получением 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1(2H)-она (5,8 г, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_9IN_2O$ , - 347,9; полученное  $m/z$ , 349,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  11,71 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,53 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 7,40-7,28 (м, 2H), 6,73 (д, J=7,0 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 62: 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин.



Стадия А: 1-хлор-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин. В сосуд для микроволновой обработки добавляли  $POCl_3$  (3,0 мл, 32 ммоль) и промежуточное соединение 61 [7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1(2H)-он (1,0 г, 2,9 ммоль)]. Колбу закрывали и облучали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 30 мин два раза. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и переносили в круглодонную колбу, охлаждали на ледяной бане и медленно гасили льдом. Уровень pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и концентрировали с получением 1-хлор-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридина (1,14 г), который использовали без очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_8ClN_2$ , - 366,59; полученное  $m/z$ , 366,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,62 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,65-8,61 (м, 1H), 8,53 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,31-8,23 (м, 1H), 8,13 (дд, J=5,6, 0,9 Гц, 1H), 7,91-7,82 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,8 Гц, 1H).

Стадия В: N-(2,4-диметоксибензил)-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин.: N-(2,4-диметоксибензил)-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии D промежуточного соединения 42, с использованием 1-хлор-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридина с получением (1,3 г, 89%) бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}N_3O_2$ , - 497,34; полученное  $m/z$ , 498,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,21 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,82 (т, J=1,0 Гц, 1H), 8,62 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,33-8,25 (м, 1H), 8,17 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,00 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84-7,73 (м, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,45 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,73 (с, 3H).

Стадия С: 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин. 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным для стадии E промежуточного соединения 42, с использованием N-(2,4-диметоксибензил)-7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин с получением 7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин (1,2 г, неочищенного), который был очищен на 90% с помощью  $^1H$  ЯМР и использовался без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}OIN_3$ , - 347,16; полученное  $m/z$ , 348,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,23 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,62 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,96 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,35 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,09 (д, J=5,8 Гц, 1H).

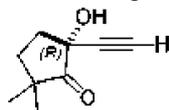
Промежуточное соединение 63: 4-амино-6-бромхиназолин-8-карбонитрил.



Стадия А: 6-бром-8-йодхиназолин-4-амин. 6-бром-8-йодхиназолин-4-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии В примера 40, с использованием 6-бром-4-хлор-8-йодхиназолина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_5BrIN_3$ , - 348,87; полученное  $m/z$ , 350,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 4-амино-6-бромхиназолин-8-карбонитрил. Во флакон добавляли 6-бром-8-йодхиназолин-4-амин (0,24 г, 0,69 ммоль), цианид цинка (0,04 г, 0,36 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,09 г, 0,08 ммоль). Флакон закрывали перегородкой, атмосферу вакуумировали и затем продували  $N_2$  (3 раза). Затем флакон наполняли сухим DMF (5 мл), помещали в нагревательный блок, который предварительно нагревали при  $100^\circ C$ , и оставляли перемешиваться в течение 3 мин. После этого полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с MeCN (10 мл), твердое вещество выделяли фильтрованием с получением 4-амино-6-бромхиназолин-8-карбонитрила (133 мг, 67%, загрязненного 4-аминохиназолин-6,8-дикарбонитрилом около 13% масс./масс.) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_5BrN_4$ , - 247,97; полученное  $m/z$ , 248,9  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 64: (R)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-он.



Стадия А: 2-метил-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил ацетат. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли 2-гидрокси-3-метилциклопент-2-ен-1-оном (500 г, 4,45 моль) и уксусным ангидридом (1,5 л). Полученный раствор нагревали при  $100^\circ C$  в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до комн. темп., концентрировали досуха и остаток перекристаллизовывали из петролейного эфира/этилацетата в соотношении 5:1 с получением 2-метил-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил ацетата (400 г, 58%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия В: 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-ен-6-илацетат. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л наполняли 2-метил-5-оксоциклопент-1-ен-1-илацетатом (400 г, 2,59 моль), (диэтоксиметокси)этаном (769 г, 5,19 моль), 4-метилбензол-1-сульфоновой кислотой (223 г, 130 ммоль), этан-1,2-диолом (805 г, 1,29 моль) и толуолом (2 л). Полученный раствор нагревали при  $110^\circ C$ . Через 4 ч полученный раствор разделяли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (1 л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л) и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:1, этилацетат/петролейный эфир) с получением 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-ен-6-ил ацетата (160 г, 31%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С: 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-он. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-ен-6-ил ацетатом (160 г, 807 ммоль), NaOH (32 г, 800 ммоль) и MeOH (1 л). Полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. После этого раствор разделяли с помощью воды (2 л) и экстрагировали этилацетатом (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л) и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:1, этилацетат/петролейный эфир) с получением 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-она. Эту последовательность реакции повторяли дважды с получением указанного в заголовке соединения (160 г, 63%) в виде желтого масла.

Стадия D: 7,7-диметил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л наполняли ТГФ (1 л) с последующим добавлением NaH (49 г, 1,22 моль, 60%) и 18-краун-6 (27 г, 102 ммоль) при  $0^\circ C$ . К смеси по каплям добавляли 7-метил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-он (160 г, 1,02 моль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. К полученной смеси добавляли MeI (174 г, 1,22 моль), затем нагревали при  $65^\circ C$ . Через 2 ч смесь охлаждали до комн. темп. и разделяли с помощью насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$  (1 л). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (500 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением 7,7-диметил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-она (110 г, 63%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия Е: 2-гидрокси-5,5-диметилциклопент-2-ен-1-он. Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли 7,7-диметил-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-оном (110 г, 646 ммоль) и  $H_2SO_4$  (500 мл, 10%). Полученный раствор нагревали при  $80^\circ C$ . Через 1 ч полученную смесь охлаждали на водяной/ледяной бане и разбавляли насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (1 л). Полученную смесь экстрагировали с использованием DCM (500 мл  $\times$  3) и объединенные органические слои промывали солевым раствором

(500 мл). Остаток очищали с помощью FCC (1:1, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-гидрокси-5,5-диметилциклопент-2-ен-1-она (70 г, 86%) в виде светло-желтого масла.

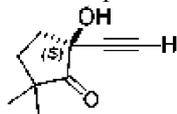
Стадия F: 4,4-диметил-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил трифторметансульфонат. Круглодонную колбу объемом 2 л наполняли 2-гидрокси-5,5-диметилциклопент-2-ен-1-оном (70 г, 554 ммоль), Et<sub>3</sub>N (281 г, 2,77 моль) и DCM (1 л). После этого по каплям добавляли трифторметансульфонилпероксидтрифторметансульфонопероксоат (349 г, 1,11 моль) при перемешивании при 0°C. Через 2,5 ч добавляли воду (500 мл), органический слой отделяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением 4,4-диметил-5-оксоциклопент-1-ен-1-ил трифторметансульфоната (70 г, 49%) в виде желтого масла.

Стадия G: 5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопент-2-ен-1-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 4,4-диметил-5-оксоциклопент-1-ен-1-илтрифторметансульфонатом (70 г, 271 ммоль), дихлорпалладием; бис(трифенилфосфан) (9,5 г, 14 ммоль), этинилтриметилсилан (4,0 г, 407 ммоль), Et<sub>3</sub>N (5,5 г, 542 ммоль), CuI (2,6 г, 14 ммоль) и ACN (500 мл). Полученный раствор нагревали при 60°C. Через 2 ч твердые вещества фильтровали и фильтр концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали водой (100 мл × 3) и органический слой концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением 5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопент-2-ен-1-она (40 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия H: 2-гидрокси-5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопентан-1-он. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л наполняли 5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопент-2-ен-1-оном (40 г, 194 ммоль), IPA (400 мл) и бис(2,4-пентандионато)кобальтом (Co(acac)<sub>2</sub>, 20 г, 77 ммоль). К полученной смеси добавляли O<sub>2</sub> в течение 1 ч. После этого добавляли PhSiH<sub>3</sub> (42 г, 388 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. Через 16 ч смесь разделяли с помощью воды (1 л) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-гидрокси-5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопентан-1-она (12 г, 28%) в виде светло-желтого масла.

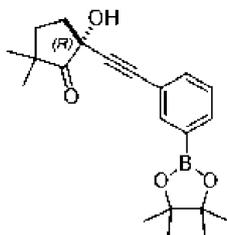
Стадия I: (R)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-он. Круглодонную колбу объемом 500 мл наполняли 2-гидрокси-5,5-диметил-2-[2-(триметилсилил)этинил]циклопентан-1-оном (12 г, 53 ммоль), метанолом (100 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,4 г, 53 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. Через 1 ч полученную смесь разделяли при помощи воды (200 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2) и объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением рацемического 2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-она (3,8 г, 47%) в виде желтого твердого вещества. Энантимеры разделяли путем очистки хиральной препаративной СЖХ (WHELK-01 (RR), 4,6×10 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза, гексан:EtOH=95:5; детектор λ=210 нм) с получением (1,1 г, 29%; >97% э.и.) (R)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-она в виде грязно-белого твердого вещества и (S)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-она (промежуточное соединение 65, 0,9 г, 24%; >97% э.и.) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Данные для (R)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-она. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (с, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,15 (с, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -113,5 (с=0,2 в MeOH).

Промежуточное соединение 65: (S)-2-этил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-он.



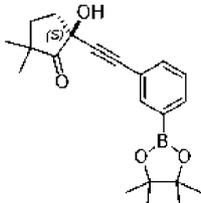
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий хирального разделения на стадии I промежуточного соединения 64 с получением (S)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-она (0,9 г, 24%; >97% э.и.) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.61 (с, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,05-1,85 (м, 3H), 1,27 (с, 3H), 1,15 (с, 3H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +111,7 (с=0,2 в MeOH).

Промежуточное соединение 66: (R)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-он.



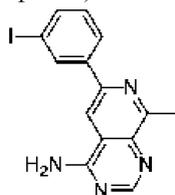
Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 4с использованием 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и промежуточного соединения 64 ((R)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-он) с получением (R)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-она (155 мг, 72%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{27}BO_4$ , - 354,25; полученное  $m/z$ , 372,1  $[M+18]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,69-7,61 (м, 2H), 7,53 (дт,  $J=7,8, 1,5$  Гц, 1H), 7,41 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 2H), 1,30 (м, 12H), 1,11 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

Промежуточное соединение 67: (S)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием условий, аналогичных описанным для получения промежуточного соединения 4 с использованием 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и промежуточного соединения 65 ((S)-2-этинил-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентан-1-он) с получением (S)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-она в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{27}BO_4$ , - 354,25; полученное  $m/z$ , 372,1  $[M+18]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,72-7,61 (м, 2H), 7,54 (дт,  $J=7,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,41 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 6,44 (с, 1H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,11-1,96 (м, 1H), 1,92-1,75 (м, 2H), 1,30 (м, 12H), 1,12 (с, 3H), 1,07 (с, 3H).

Промежуточное соединение 68: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



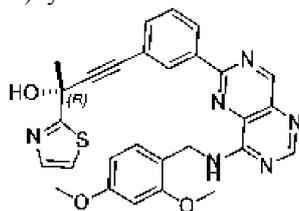
Стадия А: этил 6-(3-йодфенил)-2-метил-3-нитроизоникотинат. В герметичный флакон добавляли этил 4-(3-йодфенил)-2,4-диоксубутаноат (1,00 г, 3,00 ммоль), 1-нитропроп-1-ен-2-амин (308 мг, 3,0 ммоль) и уксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. После этого смесь разделяли с помощью воды (20 мл) и этилацетата (20 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (20 мл  $\times$  2), насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (25 мл), а затем соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (от 0 до 50%, этилацетат/гептан) с получением этил 6-(3-йодфенил)-2-метил-3-нитроизоникотината в виде белого твердого вещества (756 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{13}IN_2O_4$ , - 412,00; полученное  $m/z$ , 413,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,41 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,04-7,92 (м, 2H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,24 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 4,42 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 2,69 (с, 3H), 1,39 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H).

Стадия В: этил-3-амино-6-(3-йодфенил)-2-метилизоникотинат. В герметичный флакон добавляли этил 6-(3-йодфенил)-2-метил-3-нитроизоникотинат (365 мг, 0,99 ммоль), гидросульфит натрия (544 мг, 2,6 ммоль) и этанол (10 мл), воду (2 мл). Смесь нагревали при 80°C. Через 16 ч добавляли дополнительное количество гидросульфита натрия (308 мг, 1,7 ммоль) и продолжали нагревание в течение 4 ч при 80°C. В это время смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток разделяли между водой (50 мл) и DCM (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM (3 $\times$ 50 мл). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением этил-3-амино-6-(3-йодфенил)-2-метилизоникотината (330 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{15}IN_2O_2$ , - 382,02; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он. В герметичный сосуд для микроволновой обработки добавляли этил 3-амино-6-(3-йодфенил)-2-метилизоникотинат (330 мг, 0,86 ммоль) и формамид (4 мл, 100 ммоль). Флакон закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 200°C в течение 60 мин. После охлаждения смесь разбавляли MeCN (5 мл), полученное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали MeCN (5 мл). Твердое вещество сушили под высоким вакуумом с получением 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она (243 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}N_3O$ , - 363,00; полученное  $m/z$ , 364,0  $[M+H]^+$ .

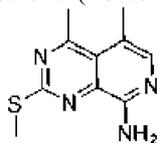
Стадия D: 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин. В герметичный флакон добавляли 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо [3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (127 мг, 0,35 ммоль),  $\text{POCl}_3$  (1,00 мл, 11,0 ммоль) и N,N-диметиланилин (89,0 мкл, 0,70 ммоль). Флакон закрывали крышкой и нагревали при 100°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли DCM (5 мл) и охлаждали до 0°C. Этот раствор затем добавляли по каплям к  $\text{NH}_4\text{OH}$  (28% водн.). Добавляли дополнительное количество MeCN (5 мл) с образованием эмульсии и смесь перемешивали при комн. темп. Через 16 ч смесь разделяли с помощью этилацетата (25 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с DCM (приблизительно 15 мл) с получением 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (92 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{IN}_4$ , - 362,00; полученное m/z, 363,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,54 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,78 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,9 Гц, 1H), 2,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение 69: (R)-4-(3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



В сосуд для микроволновой обработки добавляли промежуточное соединение 23 [(6-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин, 200 мг, 0,442 ммоль), промежуточное соединение 30 [(R)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол, 81 мг, 0,53 ммоль), TEA (2 мл) и DMF (2 мл). Смесь барботировали  $\text{Ag}$  в течение 5 мин, а затем обрабатывали дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладием(II) (57 мг, 0,044 ммоль) и  $\text{CuI}$  (17 мг, 0,089 ммоль). Смесь барботировали  $\text{Ag}$  в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению в течение 1 ч при 100°C. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:5, петролейный эфир/этилацетат) с получением (R)-4-(3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (200 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$ , - 524,2, полученное m/z - 525,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 70: 4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



Стадия A: 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-он. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли этил 3-оксобутаноатом (1500 г, 11,53 моль), этанолом (7500 мл) и EtONa (801 г). После этого частями добавляли тиомочевину (894 г, 11,74 моль) при 60°C. Полученную смесь нагревали в течение 3 ч при 85°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 25°C и твердые вещества выделяли фильтрованием. Полученное твердое вещество растворяли в 5 л  $\text{H}_2\text{O}$ . Уровень pH раствора доводили до 2 хлористым водородом. Твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением 6-метил-2-тиоксо-2,3-дигидропиримидин-4(1H)-она (1200 г, 73%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,2-12,3 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 2,07 (с, 3H).

Стадия B: 6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(1H)-он. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 6-метил-2-сульфанилиден-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-4-оном (1200 г, 8,44 моль), водой (7200 мл), гидроксидом натрия (744 г, 18,60 моль) и  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (1065 г, 8,45 моль). Полученную смесь нагревали в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и уровень pH раствора доводили до 2 с помощью хлорида водорода (6 H). Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили с получением 6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(1H)-она (1000 г, 76%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,8 (уш с, 1H), 5,97 (уш с, 1H), 2,47-2,65 (м, 3H), 2,27 (с, 3H).

Стадия C: 5-бром-6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(1H)-он. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 20 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 6-метил-2-(метилсульфанил)-1,4-дигидропиримидин-4-оном (700 г, 4,48 моль), AcOH (14 л) и  $\text{Br}_2$  (780 г, 4,88 моль). Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при 25°C. Твердые вещества собирали

фильтрованием и сушили с получением 5-бром-6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4(1H)-она (700 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_7BrN_2OS$ , - 235,10; полученное  $m/z$  - 236,1  $[M+H]^+$ .

Стадия D: 5-бром-4-хлор-6-метил-2-(метилтио)пиримидин. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 5-бром-6-метил-2-(метилсульфанил)-1,4-дигидропиримидин-4-оном и нагревали в течение 2 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли  $H_2O$  (2 л) и этилацетатом (5 л). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:19, этилацетат/петролейный эфир) с получением 5-бром-4-хлор-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидина (700 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_6BrClN_2S$ , - 251,91; полученное  $m/z$  - 253,1  $[M+H]^+$ .

Стадия E: метил 5-бром-6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксилат. Реактор высокого давления объемом 5 л наполняли 5-бром-4-хлор-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидином (300 г, 1,18 моль), метанолом (3000 мл), TEA (490 мл), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17,4 г, 23,78 ммоль) и CO (15 атм). Полученный раствор нагревали в течение 14 ч при 80°C. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха. Полученный остаток разводили  $H_2O$  (2 л) и экстрагировали этилацетатом (2 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:10, этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-5-бром-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксилата (150 г, 46%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_9BrN_2O_2S$ , - 275,9; полученное  $m/z$  - 277,0  $[M+H]^+$ .

Стадия F: N-аллил-5-бром-6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксамид. Реактор высокого давления объемом 2 л наполняли метил-5-бром-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-карбоксилатом (120 г, 432 ммоль), метанолом (1200 мл) и проп-2-ен-1-амином (180 мл). Полученный раствор нагревали в течение 5 ч при 90°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли диэтиловым эфиром (500 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием и высушивали с получением N-аллил-5-бром-6-метил-2-(метилтио)пиримидин-4-карбоксамида (110 г, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{12}BrN_3OS$ , - 300,99; полученное  $m/z$  - 302,0  $[M+H]^+$ .

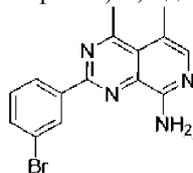
Стадия G: 4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-он. Четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 5-бром-6-метил-2-(метилсульфанил)-N-(проп-2-ен-1-ил)пиримидин-4-карбоксамидом (110 г, 364 ммоль), N,N-диметилформамидом (1100 мл), DIPEA (243 мл) и транс-ди(μ-ацетато)бис[о-(ди-о-толил-фосфино)бензил]дипалладием(II) (6,85 г, 7,30 ммоль). Полученный раствор нагревали в течение 14 ч при 145°C. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли DCM (2 мл) и  $H_2O$  (1 мл). Полученные твердые вещества фильтровали и фильтрат экстрагировали DCM (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (19:1, этилацетат/петролейный эфир) с получением 4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-она (50 г, 62%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{11}N_3OS$ , - 221,06; полученное  $m/z$  - 222,1  $[M+H]^+$ .

Стадия H: 8-бром-4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин. Трехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, которая была продута и в которой поддерживали инертную атмосферу азота, наполняли 4,5-диметил-2-(метилсульфанил)-7H,8H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-оном (50 г, 226 ммоль),  $CH_3CN$  (500 мл) и  $POBr_3$  (260 г). Полученный раствор нагревали в течение 3 ч при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до 25°C и выливали в воду/лед (1 л). Полученную смесь разбавляли этилацетатом (2 л), твердые вещества фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (1 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (1:5, этилацетат/петролейный эфир) с получением 8-бром-4,5-диметил-2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидина (20 г, 31%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{10}BrN_3S$ , - 284,18; полученное  $m/z$  - 285,0  $[M+H]^+$ .

Стадия I: 4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. Реактор высокого давления объемом 2 л наполняли 8-бром-4,5-диметил-2-метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидином (20 г, 70 ммоль), NMP (400 мл),  $NH_3$  в  $H_2O$  (400 мл, 25%) и оксодимедью (10,1 г, 70 ммоль). Полученный раствор нагревали в течение 14 ч при 120°C. Смесь охлаждали до комн. темп., твердые вещества фильтровали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (2 л  $\times$  3). Объединенные органические слои промывали водой (1 л) и солевым раствором (1 л). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (19:1,

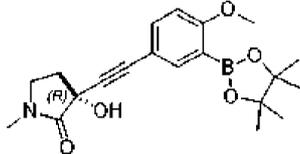
этилацетат/петролейный эфир) с получением 4,5-диметил-2-(метилсульфанил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (10 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{12}N_4S$ , - 220,1; полученное  $m/z$  - 221,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 71: 2-(3-бромфенил)-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



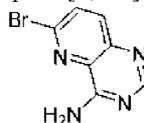
В трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли промежуточное соединение 70: [4,5-диметил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (300 мг, 1,36 ммоль)], (3-бромфенил)бороновая кислота (547 мг, 2,72 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (50 мг, 0,068 ммоль) и 2-гидрокси-3-метилбензоатом меди(I) (585 мг, 2,73 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем перемешивали при нагревании при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали это слой метанолом. Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (элюент: петролейный эфир: этилацетат (содержащий 10% метанол)=от 1:0 до 0:1) с получением 2-(3-бромфенил)-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина (230 мг, 45%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{13}BrN_4$ , - 328,0; полученное  $m/z$  - 328,8  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 72: (R)-3-гидрокси-3-((4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он.



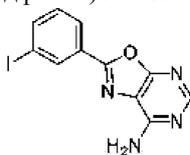
В пробирку для микроволновой обработки объемом 20 мл добавляли 2-(5-бром-2-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (300 мг, 0,958 ммоль), промежуточное соединение 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он, 147 мг, 1,06 ммоль],  $Et_2NH$  (0,99 мл, 9,57 ммоль) и DMF (6 мл). Смесь барботировали  $N_2$  в течение 5 мин, а затем обрабатывали йодидом меди(I) (91 мг, 0,48 ммоль),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (135 мг, 0,192 ммоль) и  $PPh_3$  (50 мг, 0,19 ммоль). Смесь барботировали  $N_2$  в течение еще 5 мин и затем подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 30 мин. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (60 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением (R)-3-гидрокси-3-((4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она (80 мг, 14%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{20}BNO_5$ , - 371,2; полученное  $m/z$  - 372,2  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 73: 6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Триметилсилилбромид (0,59 мл, 4,47 ммоль) добавляли к раствору 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,554 ммоль) и  $CH_3CN$  (20 мл). Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Остаток растирали со смесью петролейный эфир: этилацетат (1:1, 5 мл) и выделяли суспензию фильтрованием. Фильтрованный осадок промывали петролейным эфиром: этилацетат (1:1, 2 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (110 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_5BrN_4$ , - 224,0; полученное  $m/z$  - 227,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 74: 2-(3-йодфенил)оксазо[5,4-d]пиримидин-7-амин.



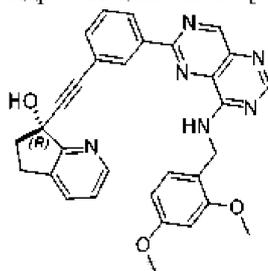
Стадия А: N-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-йодбензамид. Гомогенный раствор 4,6-дихлорпиримидин-5-амина (0,50 г, 2,97 ммоль) в NMP (8 мл) обрабатывали раствором 3-йодбензоилхлорида (0,87 г, 3,27 ммоль) в NMP (2 мл) при комн. темп. Полученный раствор нагревали

при 90°C. Через 12 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и разделяли с помощью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Смесь разбавляли H<sub>2</sub>O (200 мл) и полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали дополнительным количеством H<sub>2</sub>O (25 мл) и сушили с получением 2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (995 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>IN<sub>3</sub>O, - 392,89; полученное m/z, 393,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,93 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,36 (т, J=1,6 Гц, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,40 (т, J=7,8 Гц, 1H).

Стадия В: 7-хлор-2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин. Суспензию N-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-3-йодбензамида (0,81 г, 2,06 ммоль) в сухом MeCN (12 мл) обрабатывали DIPEA (0,8 мл, 4,64 ммоль) и затем нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 150°C. Затем смесь разбавляли дополнительным количеством MeCN (15 мл) и охлаждали до 0°C. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали дополнительным количеством холодного MeCN (10 мл) и сушили с получением 7-хлор-2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидина (606 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>ClIN<sub>3</sub>O, - 356,92; полученное m/z, 358,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,95 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,9 Гц, 1H).

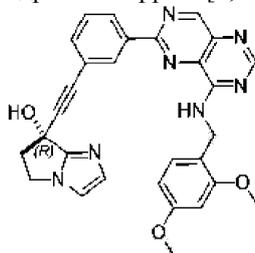
Стадия С: 2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин. Суспензию 7-хлор-2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидина (0,27 г, 0,76 ммоль) в ТГФ (3 мл) обрабатывали NH<sub>3</sub> (4 мл, 2H в MeOH) при комн. темп. и затем нагревали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 100°C. После этого смесь концентрировали досуха. Полученный остаток суспендировали в H<sub>2</sub>O (15 мл), доводили уровень pH до приблизительно 9 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и подвергали краткой ультразвуковой обработке. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, промывали дополнительным количеством H<sub>2</sub>O (5 мл) и сушили с получением 2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина (199 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>4</sub>O, - 337,97; полученное m/z, 339,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 75: (R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол.



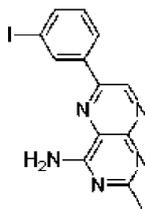
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 69 с использованием промежуточного соединения 38 (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол с получением (R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (150 мг, 43%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>31</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, - 530,2; полученное m/z - 531,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 76: (R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 69 с использованием промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол] с получением (R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ола (70 мг, 46%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, - 519,2; полученное m/z - 520,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 77: 6-(3-йодфенил)-2-метилптеридин-4-амин.

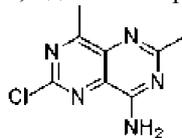


Стадия А: 3-амино-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиазин-2-карбонитрил. В герметичный флакон добавляли 3-амино-6-бромпиазин-2-карбонитрил (400 мг, 2,0 ммоль), 3-триметилсилилфенилбороновую кислоту (488 мг, 2,5 ммоль), диоксан (12 мл) и  $\text{NaHCO}_3$  (4,00 мл, 8,0 ммоль, 2 М). Смесь барботировали аргоном в течение 10 мин, затем добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (147 мг, 0,2 ммоль), флакон закрывали и затем нагревали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл  $\times$  3). Затем объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10 до 100% с использованием этилацетата в гептане) с получением 3-амино-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиазин-2-карбонитрила в виде бледно-желтого твердого вещества (588 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{Si}$ , - 268,11; полученное  $m/z$ , 269,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В: 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)птеридин-4-амин. В круглодонную колбу добавляли 3-амино-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиазин-2-карбонитрил (588 мг, 2,2 ммоль), гидрохлорид ацетамида (872 мг, 8,8 ммоль), DIEA (1,9 мл, 11 ммоль) и EtOH (37 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 7 ч. В это время смесь охлаждали до комн. темп., в течение чего образовывался твердый осадок, который собирали вакуумным фильтрованием и промывали EtOH (10 мл) с получением 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)птеридин-4-амин в виде грязно-белого твердого вещества (138 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{Si}$ , - 309,14; полученное  $m/z$ , 310,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

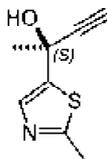
Стадия С: 6-(3-йодфенил)-2-метилптеридин-4-амин. В герметичный флакон добавляли 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)птеридин-4-амин (138 мг, 0,45 ммоль) и DCM (13 мл). Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем по каплям добавляли 1 М раствора  $\text{ICl}$  в DCM (2,3 мл, 2,3 ммоль). После завершения добавления реакцию смесь нагревали до комн. темп. Через 2 ч добавляли MeCN (1 мл), а затем добавляли дополнительное количество 1 М  $\text{ICl}$  в DCM (1,3 мл, 1,3 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (25 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (25 мл). Полученную двухфазную смесь экстрагировали DCM (25 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 6-(3-йодфенил)-2-метилптеридин-4-амин (158 мг, неочищенного) в виде красного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{IN}_5$ , - 363,00; полученное  $m/z$ , 364,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,54 (с, 1H), 8,73 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,30 (дт,  $J=8,0, 1,3$  Гц, 1H), 7,89 (дт,  $J=7,8, 1,3$  Гц, 1H), 7,34 (т,  $J=7,9$  Гц, 1H), 2,59 (с, 3H).

Промежуточное соединение 78: 6-хлор-2,8-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.



Круглодонную колбу объемом 50 мл наполняли DIPEA (0,9 мл, 5,3 ммоль), 5-амино-2-хлор-6-метилпиримидин-4-карбонитрилом (200 мг, 1,2 ммоль), гидрохлоридом ацетимида (224 мг, 2,4 ммоль) и 1,4-диоксаном (5 мл). Смесь нагревали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Полученную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (элюент: петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до 1:1) с получением 6-хлор-2,8-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин (200 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_5$ , - 209,1; полученное  $m/z$  - 209,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 79: (S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



Стадия А: N-метокси-N,2-диметилтиазол-5-карбоксамид. К раствору 2-метилтиазол-4-карбоновой кислоты (46,0 г, 321 ммоль) в ТГФ (350 мл) и DCM (100 мл) добавляли карбонилдиимидазол (67,7 г, 418

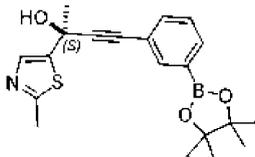
ммоль). Белую суспензию перемешивали при 20°C в течение 2 ч с последующим добавлением N-метоксиметанамина гидрохлоридной соли (40,7 г, 418 ммоль). Белую суспензию перемешивали при 20°C. Через 12 ч смесь фильтровали, фильтрат концентрировали, остаток разбавляли этилацетатом (600 мл), промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Органический слой концентрировали и остаток очищали с помощью FCC (от 30 до 50% этилацетат/петролейный эфир) с получением N-метокси-N,2-диметилтиазол-5-карбоксамид (51,0 г, выход 80,9%, чистота 95,0%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , - 186,05; полученное  $m/z$ , 186,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В: 1-(2-метилтиазол-5-ил)этан-1-он. К раствору N-метокси-N,2-диметилтиазол-4-карбоксамид (38,0 г, 204 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли  $\text{MeMgBr}$  (102 мл, 3 М в ТГФ) при 0°C. Коричневую суспензию перемешивали при 0-20°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в ледяной насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (800 мл). Слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 25 до 45% этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(2-метилтиазол-5-ил)этан-1-она (25,8 г, выход 84,1%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NOS}$ , - 141,02; полученное  $m/z$ , 141,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С: 2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ол. К раствору этинил(триметил)силана (35,5 г, 361 ммоль, 50,0 мл) в ТГФ (250 мл) добавляли *n*-BuLi (108 мл, 2,5 М в гексанах) при -65°C. Желтый раствор перемешивали при -65°C в течение 1 ч. К раствору добавляли 1-(2-метилтиазол-4-ил)этан-1-он (25,5 г, 181 ммоль) в ТГФ (50 мл). Желтый раствор перемешивали при -65°C в течение 1,5 ч. Полученный раствор выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. К остатку в MeOH (300 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (49,9 г, 361 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C. Через 12 ч смесь фильтровали и концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом (800 мл), промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (от 25 до 45% этилацетат/петролейный эфир) с получением 2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (19,0 г, выход 59,7%) в виде желтого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,60 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,69 (с, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

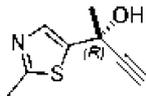
Стадия D. (S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол. Рацемический 2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (19,0 г, 113,6 ммоль) очищали препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK IC (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$  EtOH]; В%: 25%) с получением (S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (8,0 г, выход 41,6%, э.и. 97,6%).  $[\alpha]_D^{20} = 4,10$  (с=0,1 в MeOH) и (R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (промежуточное соединение 81, 7,5 г, выход 39%, э.и. 99,9%).  $[\alpha]_D^{20} = -4,40$  (с=0,1 в MeOH).

Промежуточное соединение 80: (S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



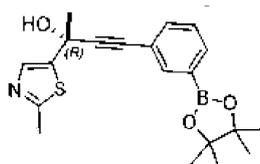
(S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 79 [(S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BNO}_3\text{S}$ , - 369,2; полученное  $m/z$ , 370,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (т,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,77 (дт,  $J=7,4$ , 1,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (дт,  $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение 81: (R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



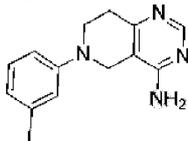
(R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными в хиральном разделении, описанном на стадии D для промежуточного соединения 79, с получением (R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (7,5 г, выход 39%, э.и. 99,9%).  $[\alpha]_D^{20} = -4,40$  (с=0,1 в MeOH).

Промежуточное соединение 82: (R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



(R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 81 (R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{24}BNO_3S$ , - 369,2; полученное  $m/z$ , 370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (т,  $J=1,4$  Гц, 1H), 7,77 (дт,  $J=7,4$ , 1,3 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (дт,  $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,69 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,35 (с, 12H).

Промежуточное соединение 83: 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: диметил 3,3'-((3-йодфенил)азандиил)дипропионат. Раствор 3-йоданилина (10,0 г, 45,6 ммоль), метилакрилата (17,8 г, 207 ммоль) и 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанола (45 мл) нагревали при 58°C. Через 48 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 4:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением диметил 3,3'-((3-йодфенил)азандиил)дипропионата (8,8 г, 49%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{18}INO_4$ , - 391,0; полученное  $m/z$  - 392,0  $[M+H]^+$ .

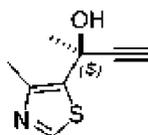
Стадия В: метил 1-(3-йодфенил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилат.  $TiCl_4$  (22,5 мл, 1 М в  $CH_2Cl_2$ ) добавляли к раствору диметил 3,3'-((3-йодфенил)азандиил)дипропионата -40°C (сухой лед/этанол) (8,8 г, 22 ммоль) и  $CH_2Cl_2$  (30 мл). Затем смесь перемешивали при -40°C в течение 3 ч, после чего обрабатывали  $Et_3N$  (6,3 мл, 45 ммоль) по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. После этого к смеси добавляли солевой раствор (10 мл), а затем доводили уровень pH до 8 путем добавления  $Et_3N$ . Полученную суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (30 мл). Фильтрат разводили водой (100 мл) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением метил-1-(3-йодфенил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (4,6 г, 57%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{14}INO_3$ , - 359,0; полученное  $m/z$  - 360,0  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ол. Метил 1-(3-йодфенил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилат (4,6 г, 13 ммоль) добавляли к раствору ацетата формамида (2,0 г, 19 ммоль), метоксида натрия (3,7 г, 68 ммоль) и метанола (50 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли этилацетатом (50 мл) и доводили уровень pH до 7 с помощью уксусной кислоты. Затем смесь вливали в воду (100 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (2,8 г, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{12}IN_3O$ , - 353,0; полученное  $m/z$  - 354,0  $[M+H]^+$ .

Стадия D: 4-хлор-6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин.  $POCl_3$  (651 мг, 4,25 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ола (1,00 г, 2,83 ммоль),  $Et_3N$  (573 мг, 5,66 ммоль) и толуола (10 мл). Смесь нагревали при 90°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 1:1, петролейный эфир: этилацетат) с получением 4-хлор-6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (650 мг, 62%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}ClIN_3$ , - 371,0; полученное  $m/z$  - 372,0  $[M+H]^+$ .

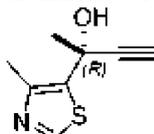
Стадия E: 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин. Смесь 4-хлор-6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (200 мг, 0,54 ммоль),  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  (67,0 мг, 0,27 ммоль),  $NH_3 \cdot H_2O$  (10 мл, 28%) и 1,4-диоксана (20 мл) в герметичной пробирке перемешивали при 100°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. Полученный остаток повторно растворяли в метаноле (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (150 мг), который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{13}IN_4$ , - 352,0; полученное  $m/z$  - 353,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 84: (S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



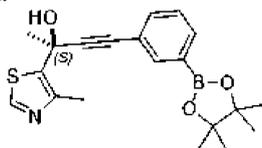
(S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными на стадии А промежуточного соединения 79, с использованием 4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты. Рацемический 2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (16,0 г, 95,7 ммоль) очищали препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK IC (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O: В%: 20%) с получением (S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (7,5 г, выход 46%, э.и. 99,9%).  $[\alpha]_D^{20}=7,60$  (с=0.1 в MeOH) и (R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (промежуточное соединение 85, 7,5 г, выход 46%, чистота 98,6%) в виде желтого твердого вещества

Промежуточное соединение 85: (R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



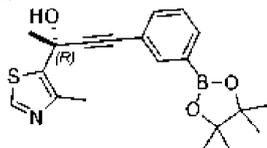
(R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными на стадии А промежуточного соединения 79, с использованием 4-метилтиазол-5-карбоновой кислоты и хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 84, с получением (7,5 г, выход 46%, чистота 98,6% э.и.) в виде желтого твердого вещества.  $[\alpha]_D^{20}=-7,70$  (с=0,1 в MeOH).

Промежуточное соединение 86: (S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



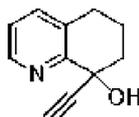
(S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 84 (S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>3</sub>S, - 369,2; полученное m/z, 370,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (с, 1H), 7,87 (уш с, 1H), 7,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 87: (R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



(R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 85 (R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>BNO<sub>3</sub>S, - 369,2; полученное m/z, 370,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (с, 1H), 7,87 (уш с, 1H), 7,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,50 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,93 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

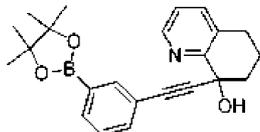
Промежуточное соединение 88: рацемический 8-этинил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ол.



В круглодонную колбу объемом 250 мл, содержащую бромид этинилмагния (16 мл, 0,5 М в ТГФ), и ТГФ (25 мл) при 0°C добавляли 6,7-дигидрохиолин-8(5H)-он (1,0 г, 6,79 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям. Через 45 мин смесь нагревали до комн. темп. и добавляли дополнительное количество бромида этинилмагния (3,0 мл, 0,5 М в ТГФ). Затем смесь нагревали при 40°C. Через 2 ч смесь разделяли с помощью насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3) и органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (от 0 до 100% гексанов/этилацетата) с получением рацемического 8-этинил-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-8-ола (1,03 г, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO, - 173,1;

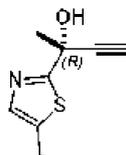
полученное  $m/z$ , 174,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,18 (дд,  $J=7,8, 4,7$  Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 2,93-2,79 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,53-2,42 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 1H), 2,08-1,96 (м, 2H).

Промежуточное соединение 89: рацемический 8-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол.



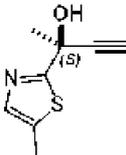
Рацемический 8-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 88 рацемического 8-этинил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола с получением рацемического 8-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (530 мг, 61%) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{26}BNO_3$ , - 375,2; полученное  $m/z$ , 376,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,46 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,87-7,62 (м, 2H), 7,42-7,52 (м, 2H), 7,36-7,21 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 1H), 2,82-7,93 (м, 2H), 2,64-2,37 (м, 1H), 2,30-1,89 (м, 4H), 1,65 (уш с, 1H), 1,33 (уш с, 12H).

Промежуточное соединение 90. (R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



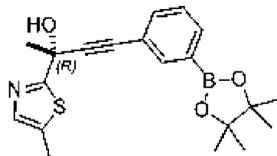
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии В промежуточного соединения 79, с использованием 1-(5-метилтиазол-2-ил)этан-1-она. Рацемический 2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (16,0 г) очищали препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% $NH_3 \cdot H_2O$  EtOH]; В%: 25%). Первый элюируемый энантиомер (R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (6,5 г, выход 27%, 98,3% э.и.) представлял собой желтое твердое вещество.  $[\alpha]_D^{20} = -173,4$  (с=0,1 в MeOH).

Промежуточное соединение 91: (S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



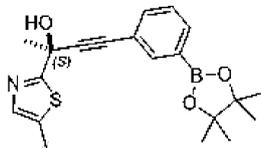
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии В промежуточного соединения 79, с использованием 1-(5-метилтиазол-2-ил)этан-1-она и хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 90, с получением (S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (6,5 г, 38,7 ммоль, выход 27,3%, чистота 99,7%) (6,8 г, выход 28%, 99,6% э.и.) в виде твердого вещества желтого цвета.  $[\alpha]_D^{20} = +177,0$  (с=0,1 в MeOH).

Промежуточное соединение 92: (R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



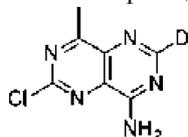
(R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 90 (R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{24}BNO_3S$ , - 369,2; полученное  $m/z$ , 370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (уш с, 1H), 7,75 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,38 (уш с, 2H), 7,31 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 93: (S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол.



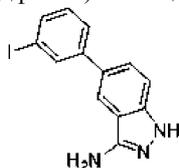
(S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4, с использованием промежуточного соединения 91 (S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{24}BNO_3S$ , - 369,2; полученное  $m/z$ , 370,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,91 (уш с, 1H), 7,75 (д,  $J=7,5$  Гц 1H), 7,53 (д,  $J=7,8$ , 1H), 7,38 (уш с, 2H), 7,31 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение 94: 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-d-4-амин.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии В промежуточного соединения 24, используя формамид-1-d, с получением 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-d-4-амина (25 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_5ClDN_5$ , - 196,0; полученное  $m/z$  - 197,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  6,88 (уш с, 1H), 6,04 (уш с, 1H), 2,97 (с, 3H).

Промежуточное соединение 95: 5-(3-йодфенил)-1H-индазол-3-амин.



Стадия А: 5-бром-1H-индазол-3-амин. В круглодонную колбу добавляли 5-бром-2-фторбензонитрил (21,2 г, 106 ммоль), моногидрат гидразина (15,7 мл, 318 ммоль) и EtOH (211 мл) и смесь нагревали при 80°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до комн. темп. и твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок промывали DCM (20 мл) с получением 5-бром-1H-индазол-3-амина (17,8 г, 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_6BrN_3$ , - 212,05; полученное  $m/z$ , 213,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,94 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J=8,8$ , 1,9 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,44 (с, Н), 3,87 (уш с, 1H).

Стадия В: трет-бутил 3-амино-5-бром-1H-индазол-1-карбоксилат. Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли DMAP (1,0 г, 8,4 ммоль), 5-бром-1H-индазол-3-амином (18 г, 84 ммоль), ди-трет-бутилдекарбонатом (19 г, 84 ммоль) и DCM (400 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. Через 16 ч объем уменьшали на 80% в вакууме и полученный осадок собирали фильтрованием с получением трет-бутил 3-амино-5-бром-1H-индазол-1-карбоксилата (15,0 г, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{14}BrN_3O_2$ , - 312,17; полученное  $m/z$ , 257,9, 259,9  $[M-tBu]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,12 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,65 (дд,  $J=8,8$ , 2,0 Гц, 1H), 6,41 (с, 2H), 1,58 (с, 9H).

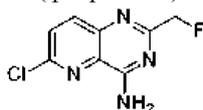
Стадия С: трет-бутил 3-амино-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-индазол-1-карбоксилат. Во флакон добавляли 6-бромхиназолин-4-амин (150 мг, 0,67 ммоль), трет-бутил 3-амино-5-бром-1H-индазол-1-карбоксилат (0,50 г, 1,60 ммоль), (3-(триметилсилил)фенил)бороновую кислоту (0,40 г, 1,08 ммоль),  $Na_2CO_3$  (3,2 мл, 6,40 ммоль, 2 М), ТГФ (16 мл, продували  $N_2$  в течение 10 мин) и 1,1'-бис[ди-*t*-бутилфосфино]ферроцен]палладий (21 мг, 0,03 ммоль). Флакон закрывали и нагревали при 60°C. Через 4 ч смесь охлаждали до комн. темп. и добавляли дополнительное количество (3-(триметилсилил)фенил)бороновой кислоты (0,40 г, 1,08 ммоль). Флакон закрывали и нагревали при 100°C. Через 16 ч смесь охлаждали до комн. темп. и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 60%, этилацетат+10% MeOH и гексаны) с получением трет-бутил 3-амино-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-индазол-1-карбоксилата (0,46 г, 76%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{27}N_3O_2Si$ , - 381,55; полученное  $m/z$ , 326,0  $[M-tBu]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,21-8,16 (м, 1H), 8,05-7,94 (м, 1H), 7,85 (дд,  $J=8,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,71-7,66 (м, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 6,41 (с, 2H), 1,61 (с, 9H), 0,32 (с, 9H).

Стадия D: трет-бутил 3-амино-5-(3-йодфенил)-1H-индазол-1-карбоксилат. Раствор ICl в DCM (6,0 мл, 6,07 ммоль, 1 М) медленно добавляли к раствору трет-бутил 3-амино-5-(3-(триметилсилил)фенил)-1H-индазол-1-карбоксилата (0,46 г, 1,21 ммоль) в DCM (12 мл) при 0°C. Через 2 ч полученную смесь разбавляли DCM (20 мл) и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия (25 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 70%, этилацетат/гексаны) с получением трет-бутил 3-амино-5-(3-йодфенил)-1H-индазол-1-карбоксилата (0,34 г, 65%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{18}N_3O_2$ , - 435,26; полученное  $m/z$ , 380,0  $[M-tBu]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,25-8,18 (м, 1H), 8,08-8,05 (м, 1H), 8,00 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,85 (дд,  $J=8,7$ , 1,8 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 1H),

6,40 (с, 2H), 1,60 (с, 9H).

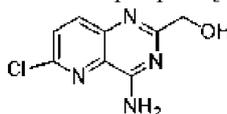
Стадия E: 5-(3-йодфенил)-1H-индазол-3-амин. Круглодонную колбу объемом 50 мл наполняли TFA (0,6 мл, 7,8 ммоль), трет-бутил 3-амино-5-(3-йодфенил)-1H-индазол-1-карбоксилатом (0,34 г, 0,78 ммоль) и DCM (2 мл) при комн. темп. Через 4 ч добавляли дополнительное количество TFA (0,6 мл, 7,8 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 16 ч добавляли дополнительное количество TFA (2 мл, 1,5 г/мл, 26,13 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 4 ч смесь разбавляли DCM (20 мл) и доводили уровень pH до 8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10%, MeOH+2 M NH<sub>3</sub> в MeOH и DCM) с получением 5-(3-йодфенил)-1H-индазол-3-амина (0,20 г, 77%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>I, - 335,15; полученное m/z, 336,1. [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 96: 6-хлор-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



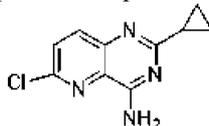
Флакон наполняли 3-амино-6-хлорпиколиннитрилом (500 мг, 3,26 ммоль), 2-фторацетимидаидом (400 мг, 5,25 ммоль), фосфатом калия (2,80 г, 13,2 ммоль) и ТГФ (12 мл). Флакон закрывали и нагревали при 80°C в алюминиевом колбонагревателе. Через 22 ч смесь охлаждали до комн. темп., добавляли воду (15 мл) и нагревали содержимое при 70°C в течение 30 мин. Полученную смесь охлаждали до комн. темп. и перемешивали в течение еще 70 мин. Твердые вещества собирали фильтрованием, промывали водой (15 мл) и Et<sub>2</sub>O (10 мл) и сушили под вакуумом с получением 6-хлор-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (540 мг, 78%) в виде темно-серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>ClFN<sub>4</sub>, - 212,0; полученное m/z, 213,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,28 (с, 1H).

Промежуточное соединение 97. (4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)метанол.



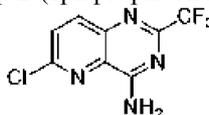
(4-Амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)метанол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 96, с использованием 2-фторацетимидаида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>O, - 210,0; полученное m/z, 211,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H).

Промежуточное соединение 98. 6-хлор-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



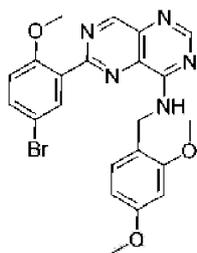
6-Хлор-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 96, с использованием гидрохлорида циклопропанкарбосимидаида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>, - 220,1; полученное m/z, 221,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,06 (тт, J=8,1, 4,7 Гц, 1H), 1,21-1,08 (м, 2H), 1,06-0,92 (м, 2H).

Промежуточное соединение 99. 6-хлор-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



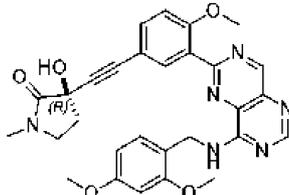
6-Хлор-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 96, с использованием 2,2,2-трифторацетимидаида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>4</sub>, - 248,0; полученное m/z, 249,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,19 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 100: 6-(5-бром-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксифенил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.



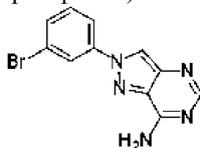
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии С промежуточного соединения 23, используя (5-бром-2-метоксифенил)бороновую кислоту, с получением 6-(5-бром-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксифенил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (400 мг, 38%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}BrN_5O_3$ , - 481,1; полученное  $m/z$  - 484,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 101: (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксифенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 69, с использованием промежуточного соединения 100 6-(5-бром-2-метоксифенил)-N-(2,4-диметоксифенил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин и промежуточного соединения 2 (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он с получением (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксифенил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (210 мг, 54%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_5$ , - 540,2; полученное  $m/z$  - 541,2  $[M+H]^+$ .

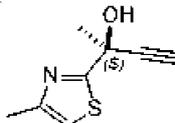
Промежуточное соединение 102: 2-(3-бромфенил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин.



Стадия А: 4-амино-1-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрил.  $Cu(OAc)_2$  (0,67 г, 3,70 ммоль) добавляли к смеси 4-амино-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,80 г, 7,40 ммоль), (3-бромфенил)бороновой кислоты (2,23 г, 11,1 ммоль), пиридина (1,91 мл, 23,7 ммоль), 4 Å молекулярных сит (3 г) и DMF (30 мл). Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 18 ч в атмосфере воздуха, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (150 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 4-амино-1-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (640 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7BrN_4$ , - 262,0; полученное  $m/z$  - 262,9  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 2-(3-бромфенил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин. К раствору 4-амино-1-(3-бромфенил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (400 мг, 1,52 ммоль), ацетата формамида (317 мг, 3,05 ммоль) и 1,4-диоксана (5 мл) добавляли DIPEA (1,20 мл, 6,87 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрованный осадок промывали водой (50 мл × 3) и толуолом (8 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 2-(3-бромфенил)-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амина (287 мг, 55%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_8BrN_5$ , - 289,0; полученное  $m/z$  - 290,0  $[M+H]^+$ .

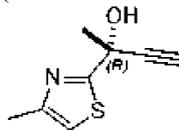
Промежуточное соединение 103: (S)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии В промежуточного соединения 79, с использованием 1-(4-метилтиазол-2-ил)этан-1-она. Рацемический 2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (16,0 г) очищали препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD, 250×50 мм, 10 мкм) с получением (S)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (6,5 г, выход 27%, 99,5% э.и.)

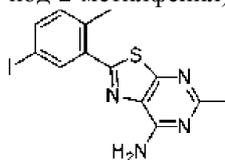
в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $[\alpha]_D^{20} = +10,3$  ( $c=0,1$  в MeOH) и (R)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (промежуточное соединение 104, 5,5 г, выход 23%, 99,9% э.и.) в виде светло-желтого твердого вещества.

Промежуточное соединение 104: (R)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии В промежуточного соединения 79, с использованием 1-(4-метилтиазол-2-ил)этан-1-она и хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 103, с получением (R)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (5,5 г, выход 23%, 99,9% э.и.) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.  $[\alpha]_D^{20} = -10,2$  ( $c=0,1$  в MeOH).

Промежуточное соединение 105: 2-(5-йод-2-метилфенил)-5-метилтиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин.

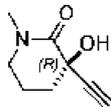


Стадия А: 5,6-диамино-2-метилпиримидин-4(3H)-он. В круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником, в атмосфере  $N_2$  добавляли 28% раствор метоксида натрия в MeOH (16,0 мл, 70,5 ммоль) по каплям к раствору этил-2-ацетиамидо-2-цианоацетата (6,00 г, 35,6 ммоль) и гидрохлорида ацетиамидина (3,50 г, 35,2 ммоль) в MeOH (16 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и осадок собирали фильтрованием. Полученные кристаллы суспендировали в воде (14 мл) и добавляли по каплям концентрированную HCl (13,2 мл) посредством капельной воронки. После завершения добавления смесь нагревали при  $85^\circ C$  в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп. и добавляли водный раствор NaOH (22 мл, 176,30, 8 M). Смесь нагревали при  $85^\circ C$  в течение 1 ч и полученный осадок собирали фильтрованием с получением 5,6-диамино-2-метилпиримидин-4(3H)-она (1,6 г, 32%) в виде твердого розового вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_5H_8N_4O$ , - 140,15; полученное  $m/z$ , 141,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1H ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,56 (с, 2H), 3,53 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).

Стадия В: N-(4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамид. Осалилхлорид (0,20 мл, 2,35 ммоль) добавляли по каплям к раствору 5-йод-2-метилбензоилхлорида (0,56 г, 2,14 ммоль) в DCM (21 мл) с последующим добавлением DMF (2 капли из стеклянной пипетки). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. и концентрировали досуха. Неочищенный остаток растворяли в диоксане (3 мл) и по каплям добавляли к суспензии 5,6-диамино-2-метилпиримидин-4(3H)-она (0,30 г, 2,14 ммоль) и DIPEA (0,74 мл, 4,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комн. темп., затем добавляли DMSO (10 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием с получением N-(4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамида (0,55 г, 67%) в виде бесцветного твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,58 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,0, 2,0$  Гц, 1H), 7,04 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,17 (с, 3H).

Стадия С: 2-(5-йод-2-метилфенил)-5-метилтиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин. Пентасульфид фосфора (0,80 г, 3,58 ммоль) добавляли к суспензии N-(4-амино-2-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-5-йод-2-метилбензамида (0,55 г, 1,43 ммоль) в пиридине (7,2 мл, 1,43 ммоль) при  $0^\circ C$  во флаконе. Флакон закрывали и нагревали до  $100^\circ C$  в течение 3 ч, охлаждали до комн. темп., добавляли воду (3 мл) и твердое вещество выделяли фильтрованием. Твердое вещество возвращали во флакон, суспендировали в пиридине (7,2 мл, 1,43 ммоль) и добавляли пентасульфид фосфора (0,36 г, 1,61 ммоль) при  $0^\circ C$ . Флакон закрывали и нагревали до  $150^\circ C$  в течение 3 ч, затем охлаждали до комн. темп., гасили 1 M HCl (10 мл) и твердое вещество выделяли путем фильтрования с получением 2-(5-йод-2-метилфенил)-5-метилтиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (0,21 г, 38%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_{11}IN_4S$ , - 382,23; полученное  $m/z$ , 383,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,78 (дд,  $J=8,1, 1,9$  Гц, 1H), 7,67 (с, 2H), 7,22 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,45 (с, 3H).

Промежуточное соединение 106: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он.



Стадия А: 3-(бензилокси)пиперидин-2-ол. К раствору пиперидин-2,3-диола (130 г, 1,17 моль) в EtOH (1,5 л) добавляли KOH (65,6 г, 1,17 моль) и бензилбромид (210,1 г, 1,23 моль) при  $10^\circ C$ . Полученную

смесь нагревали при 40°C и перемешивали. Через 2 ч смесь концентрировали досуха. Остаток разводили водой (1,0 л) и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (400 мл × 2), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали при перемешивании в EtOH (500 мл) в течение 30 мин. Полученное твердое вещество фильтровали и фильтрованный осадок сушили с получением 3-(бензилокси)пиридин-2-ола (150 г, 58,0%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,35 (уш с, 1H), 7,45-7,50 (м, 5H), 7,06-7,27 (м, 1H), 6,75-6,77 (м, 1H), 6,12-6,16 (м, 1H), 5,17 (с, 2H).

Стадия В: 3-(бензилокси)-1-метилпиридин-2(1H)-он. К раствору 3-(бензилокси)пиридин-2-ола (150 г, 745 ммоль) в DMSO (1,5 л) добавляли KOH (62,7 г, 1,12 моль) при 15°C. Через 30 мин по каплям добавляли CH<sub>3</sub>I (162,0 г, 1,14 моль) при поддержании температуры реакции при 15°C. Через 2 ч смесь разбавляли водой (2,0 л) при 15°C и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл × 3). Объединенные органические слои промывали водой (500 мл × 2) и соевым раствором (500 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток перемешивали с МТВЕ (500 мл) в течение 40 мин. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, а фильтрованный осадок высушивали с получением 3-(бензилокси)-1-метилпиридин-2(1H)-она (130 г, выход 78,0%) в виде серого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,44 (м, 5H), 6,90-6,91 (м, 1H), 6,63-6,50 (м, 1H), 5,97-6,02 (м, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,58 (с, 3H).

Стадия С: 3-гидрокси-1-метилпиридин-2(1H)-он. К раствору 3-(бензилокси)-1-метилпиридин-2(1H)-она (130 г, 604 ммоль) в MeOH (1,0 л) добавляли Pd/C (10 г, 60,4 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунтов/кв. дюйм) при 20°C в течение 16 ч. После этого реакцию смесь фильтровали, промывали MeOH 300 мл и концентрировали досуха с получением 3-гидрокси-1-метилпиридин-2(1H)-она (74,0 г, 93,0%) в виде розового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,74-6,83 (м, 2H), 6,08-6,15 (м, 1H), 3,64 (с, 3H).

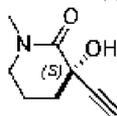
Стадия D: 3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он. К раствору 3-гидрокси-1-метилпиридин-2(1H)-она (74,0 г, 591,4 ммоль) в MeOH (1,0 л) добавляли Rh/C (8,01 г, 7,92 ммоль) при 20°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Суспензию дегазировали в вакууме и несколько раз продували H<sub>2</sub>. Смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (45 фунтов/кв. дюйм) при 50°C в течение 16 ч. Затем реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (70,0 г, выход 87,1%) в виде черно-коричневого масла.

Стадия E: 1-метилпиперидин-2,3-дион. К раствору 3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (50,0 г, 387,1 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он (периодинан Десса-Мартина, 197,0 г, 464,5 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10 до 40%, этилацетат/DCM) с получением 1-метилпиперидин-2,3-диона (18,5 г) в виде светло-красного твердого вещества.

Стадия F: 3-гидрокси-1-метил-3-((триметилсилил)этинил)пиперидин-2-он. К раствору этинил(триметил)силана (11,6 г, 118 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли n-BuLi (35,4 мл, 2,5 М в гексанах) ниже -60°C и смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. В смесь добавляли 1-метилпиперидин-2,3-дион (7,50 г, 58,9 ммоль) в ТГФ (150 мл) и реакцию смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. К полученной смеси добавляли AcOH (5,7 г). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали досуха с получением 3-гидрокси-1-метил-3-((триметилсилил)этинил)пиперидин-2-она (26,5 г) в виде красной жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии без очистки.

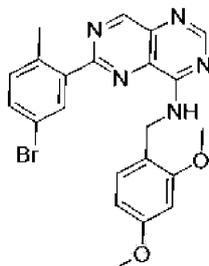
Стадия G: (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он. К раствору 3-гидрокси-1-метил-3-((триметилсилил)этинил)пиперидин-2-она (26,0 г, 115,4 ммоль) в MeOH (600 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,67 г, 265,4 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью FCC (15% этилацетат/DCM) с получением рацемического 1-метилпиперидин-2,3-диона (10 г), который дополнительно очищали путем хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 мм, 10 мкм)); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH]; V%: 30%) с получением (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (4,41 г, выход 24,1%, >97% э.и.) в виде светло-желтого твердого вещества и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (4,67 г, выход 26,4%, >97% э.и.). Данные для (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, - 153,08; полученное m/z, 153,80 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,29 (с, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 2H).

Промежуточное соединение 107: (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он.



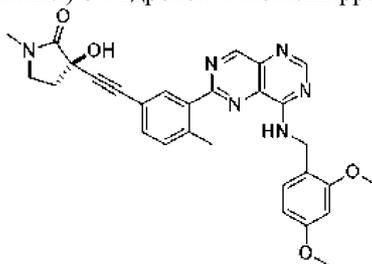
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 106, с использованием хирального разделения, описанного для получения (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (4,67 г, выход 26,4%, >97% э.и.) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , - 153,08; полученное  $m/z$ , 153,80  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4,29 (с, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,48 (с, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 1,89-1,96 (м, 2H).

Промежуточное соединение 108: 6-(5-бром-2-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин.



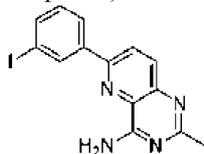
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными на стадии С промежуточного соединения 23, используя (5-бром-2-метилфенил)бороновую кислоту, с получением 6-(5-бром-2-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина (180 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}BrN_5O_2$ , - 465,05; полученное  $m/z$  - 467,8  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 109: (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 69, с использованием промежуточного соединения 108 6-(5-бром-2-метилфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин и промежуточного соединения 2 (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он с получением (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (140 мг, 89%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{29}H_{28}N_6O_4$ , - 524,2; полученное  $m/z$  - 525,2  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 110: 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин

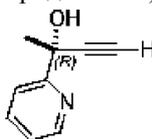


Стадия А: 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. В круглодонную колбу объемом 10 л, оснащенную верхней мешалкой, последовательно добавляли ацетонитрил (3000 мл), 6-хлор-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 г, 0,77 моль), 4-(триметилсилил)фенилбороновую кислоту (165 г, 0,85 моль), водный раствор  $Cs_2CO_3$  (1 М, 750 мл) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (28,2 г, 38,5 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до  $75^\circ C$  и выдерживали при этой температуре в течение 2 ч. После завершения реакции добавляли  $H_2O$  (2250 мл) и смесь дополнительно нагревали при  $65^\circ C$  в течение 1 ч. Полученную смесь затем оставляли остывать до комн. темп. Продукт выделяли фильтрованием с последующей промывкой ацетонитрилом/водой (1/3, 1800 мл) и сушили под вакуумом при  $45^\circ C$  с получением 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (261 г, 88%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{20}N_4Si$ , - 308,15; полученное  $m/z$ , 309,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,44-8,34 (м, 3H), 8,05 (м, 1H), 7,90 (с, 2H), 7,62 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 0,34 (с, 9H).

Стадия В: 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. В круглодонную колбу объемом 10 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли  $CH_2Cl_2$  (6 л) и 2-метил-6-(3-(триметилсилил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (300 г, 0,97 моль). Затем по каплям добавляли раствор  $ICl$  (395 г, 2,92 моль) в DCM (1500 мл) при  $15^\circ C$  и перемешивали реакционную смесь при этой

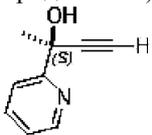
температуре в течение 1 ч. Осадок выделяли фильтрованием и сушили под вакуумом при 50°C. Этот неочищенный материал объединяли с продуктом из второй партии 100 г и полученное твердое вещество растворяли в DMSO (3750 мл). Затем водный раствор K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (8 мас.%) по каплям добавляли к указанному выше раствору и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Осадок выделяли фильтрованием с последующим суспендированием в воде (8 л) при 20°C в течение 4 ч, затем сушили с получением светло-коричневого твердого вещества. Это твердое вещество объединяли с партией 360 г и полученное твердое вещество дополнительно суспендировали в ацетонитриле (12 л) при 60°C в течение 4 ч с последующим охлаждением до 20°C. Продукт отделяли фильтрованием и сушили с получением 6-(3-йодфенил)-2-метилпиrido[3,2-d]пиримидин-4-амина (905 г, 83%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>, - 362,0; полученное m/z, 363,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 111: (R)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



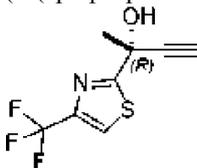
Круглодонную колбу объемом 1 л наполняли ТГФ (200 мл), этилтриметилсиланом (32,4 г, 330 ммоль, 45,7 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при -70°C. Затем по каплям добавляли n-BuLi (99,0 мл, 2,5 М в гексанах) и смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли 1-(пиридин-2-ил)этан-1-он (20,0 г, 165 ммоль, 18,5 мл) в ТГФ (100 мл) и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (200 мл). Затем реакцию смесь нагревали до комн. темп. и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Осадок разбавляли MeOH (400 мл) и добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (45,6 г, 330 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха, а затем разбавляли этилацетатом (450 мл). Органический слой промывали водой (150 мл) и соевым раствором (150 мл). Полученный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10,0 до 20,0%, этилацетат/петролейный эфир) с получением рацемического 2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (15,5 г). Рацемический материал дополнительно отделяли хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OJ (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O EtOH]; В%: 15%) с получением (R)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (4,70 г, выход 19,2%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (S)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (промежуточное соединение 112, 4,50 г, выход 18,5%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. Данные для (R)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO, - 147,0; полученное m/z, 148,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (д, J=4,77 Гц, 1H), 7,78 (тд, J=7,72, 1,63 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 5,50 (уш с, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,80 (с, 3 H).

Промежуточное соединение 112: (S)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111, и с использованием хирального разделения, описанного для получения (S)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (4,50 г, выход 18,5%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO, - 147,0; полученное m/z, 148,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (д, J=4,77 Гц, 1H), 7,78 (тд, J=7,72, 1,63 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,03 Гц, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 5,50 (уш с, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,80 (с, 3 H).

Промежуточное соединение 113: (R)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Стадия А: этил 4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксилат. К раствору этил-2-амино-2-тиоксоацетата (139 г, 1,05 моль) в EtOH (1,1 л) добавляли 3-бром-1,1,1-трифторпропан-2-он (200 г, 1,05 моль, 108,7 мл). Желтую суспензию перемешивали при 90°C в течение 16 ч. К этой суспензии добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (159 г, 1,05 моль, 158 мл) при 15°C. Полученный коричневый раствор перемешивали при 15°C в течение 40 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, остаток разбавляли DCM (1 л), промывали водой (200 мл × 2) и соевым раствором (100 мл). Органический слой отделяли и сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с

помощью FCC (от 2 до 3%, этилацетат/петролейный эфир) с получением этил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксилата (90,0, 35,1%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_6F_3NO_2S$ , - 225,01; полученное  $m/z$ , 225,9  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 4-(трифторметил)тиазол-2-карбоновая кислота. К раствору этил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксилата (70,0 г, 311 ммоль) в ТГФ (500 мл) и MeOH (500 мл) добавляли LiOH-H<sub>2</sub>O (363 мл, 3 М). Желтую суспензию перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали досуха. Остаток растворяли в воде (300 мл), подкисляли до приблизительно pH=2, концентрировали HCl и полученное желтое твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество растворяли в этилацетате (800 мл), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой отделяли, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с петролейным эфиром (500 мл), твердое вещество собирали фильтрованием и использовали без дополнительной очистки с получением 4-(трифторметил)тиазол-2-карбоновой кислоты (50,0 г, 77,5%) в виде желтого твердого вещества.

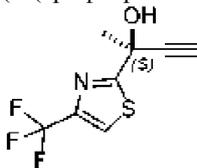
Стадия С: N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксамид. К раствору 4-(трифторметил)тиазол-2-карбоновой кислоты (40,0 г, 203 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли карбонилдимидазол (42,8 г, 264 ммоль). Коричневый раствор нагревали при 40°C в течение 2 ч. К этому раствору добавляли гидрохлоридную соль N-метоксиметанамина (25,7 г, 263,8 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали. Остаток экстрагировали этилацетатом (600 мл × 2), промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 8 до 15%, этилацетат/петролейный эфир) с получением N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксамида (67,5 г, 66,4%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия D: 1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)этан-1-он. К раствору N-метокси-N-метил-4-(трифторметил)тиазол-2-карбоксамида (67,5 г, 281 ммоль) в ТГФ (700 мл) по каплям добавляли MeMgCl (141 мл, 3 М в ТГФ) при 0°C. Полученный желтый раствор перемешивали при 0-15°C в течение 5 ч. Смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (500 мл). Органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 4 до 5%, этилацетат/петролейный эфир) с получением 1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)этан-1-она (45,0 г, 77,9%) в виде желтого масла.

Стадия E: 2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ол. К раствору этинил(триметил)силана (44,0 г, 448 ммоль, 62,1 мл) в ТГФ (350 мл) добавляли n-BuLi (143,5 мл, 2,5 М в гексанах) по каплям при -65°C. Желтый раствор перемешивали при -65°C в течение 1,5 ч. Добавляли раствор 1-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)этан-1-она (35,0 г, 179 ммоль) в ТГФ (50 мл) и полученный желтый раствор перемешивали при -65°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (800 мл). Органические слои промывали соевым раствором (100 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ола, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия F: 2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол. 2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)-4-(триметилсилил)бут-3-ин-2-ол растворяли в MeOH (600 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49,6 г, 359 ммоль) добавляли к полученному раствору. Желтую суспензию перемешивали при 15°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали, экстрагировали этилацетатом (600 мл × 2), промывали водой (200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органические экстракты сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (от 4 до 5%, этилацетат/петролейный эфир) с получением рацемического 2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (34,0 г) в виде желтого твердого вещества. Материал очищали хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [Neu-IPA]; В%: 15%) с получением (R)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (10,0 г, 25,1%, 99,3% э.и.) в виде желтого твердого вещества,  $[\alpha]_D^{20} = -64,4$  (с=0,1 в MeOH) и (S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (промежуточное соединение 114, 14,0 г, 35,1%, 93,2% э.и.) в виде желтого твердого вещества.

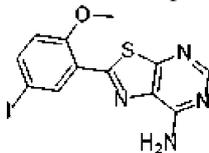
Промежуточное соединение 114: (S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 113, и с использованием хирального разделения, описанного для получения (S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (14,0 г, 35,1%, 93,2% э.и.) в виде желтого твердого

вещества.  $[\alpha]_D^{20} = +58,3$  ( $c=0,1$  в MeOH).

Промежуточное соединение 115: 2-(5-йод-2-метоксифенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин.

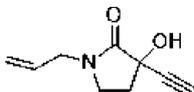


Стадия А: 5-йод-2-метоксибензоилхлорид. Оксалилхлорид (1,83 мл, 21,6 ммоль) добавляли к раствору 5-йод-2-метоксибензойной кислоты (2,0 г, 7,2 ммоль), дихлорметана (20 мл) и DMF (0,2 мл), которые охлаждали до 0°C (лед/вода). Смесь перемешивали при комн. темп. Через 2 ч полученную смесь концентрировали досуха с получением 5-йод-2-метоксибензоилхлорида (2,1 г) в виде прозрачного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_9IO_3$  (сложный метиловый эфир), - 292,0; полученное  $m/z$  - 293,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: N-(4-амино-6-гидрокси-пиримидин-5-ил)-5-йод-2-метоксибензамид. 5-йод-2-метоксибензоилхлорид (2,1 г, неочищенный) добавляли к раствору 5,6-диаминопиримидин-4-ола (851 мг, 6,75 ммоль), DIPEA (3,5 мл, 20 ммоль) и 1,4-диоксана (30 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. Через 2 ч реакционную смесь разбавляли в  $CH_3CN$  (30 мл) и суспензию выделяли фильтрованием. Фильтрованный осадок промывали  $CH_3CN$  (30 мл) и сушили с получением N-(4-амино-6-гидрокси-пиримидин-5-ил)-5-йод-2-метоксибензамида (1,5 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{11}IN_4O_3$ , - 385,99; полученное  $m/z$  - 387,0  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 2-(5-йод-2-метоксифенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин. N-(4-амино-6-гидрокси-пиримидин-5-ил)-5-йод-2-метоксибензамид (500 мг, 1,30 ммоль),  $P_2S_5$  (863 мг, 3,88 ммоль) и пиридин (20 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и доводили уровень pH до 7-8 с помощью 1N HCl. Суспензию отделяли фильтрованием и фильтрованный осадок промывали MeOH (10 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 2-(5-йод-2-метоксифенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (500 мг, неочищенного) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный материал дополнительно очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, 250×50 мм × 10 мкм (элюент: от 55 до 85% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,04%  $NH_3 \cdot H_2O$  и 10 mM  $NH_4HCO_3$ ) с получением 2-(5-йод-2-метоксифенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (300 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9IN_4OS$ , - 384,0; полученное  $m/z$  - 385,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 116: рацемический 1-аллил-3-этинил-3-гидрокси-пирролидин-2-он.



Стадия А: этил 3-(аллиламино)пропаноат. Этилакрилат (150 г, 1,50 моль, 163 мл) и проп-2-ен-1-амин (85,5 г, 1,50 моль, 112 мл) в EtOH (900 мл) объединяли при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Полученный материал концентрировали досуха с получением этил-3-(аллиламино)пропаноата (240 г) в виде светлого масла.

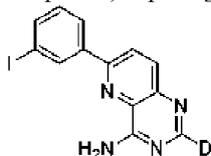
Стадия В: этил-1-аллил-4,5-диоксопирролидин-3-карбоксилат. Натрий (42,1 г, 1,83 моль) добавляли порциями в MeOH (993 мл) при 25°C, затем смесь концентрировали. К остатку медленно добавляли диизопропиловый эфир (900 мл) и 3-(аллиламино)пропаноат (240 г, 1,53 моль). Затем к этой смеси добавляли раствор диэтилоксалата (223 г, 1,53 моль, 208 мл) в диизопропиловом эфире (100 мл) при 25°C при перемешивании. Через 12 ч смесь концентрировали досуха. К остатку добавляли этилацетат (2000 мл) и  $H_2O$  (1000 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (500 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением этил 1-аллил-4,5-диоксопирролидин-3-карбоксилата (300 г) в виде желтого масла.

Стадия С: 1-аллилпирролидин-2,3-дион. Этил-1-аллил-4,5-диоксопирролидин-3-карбоксилат (150 г, 710 ммоль) объединяли с HCl (1,65 л, чистота 10%) при 25°C. Смесь перемешивали при 100°C. Через 4 ч смесь охлаждали до 25°C и экстрагировали DCM (1500 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 20:1 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 1-аллилпирролидин-2,3-диона (50,0 г, 25,3%) в виде оранжевого масла.

Стадия D: 1-аллил-3-этинил-3-гидрокси-пирролидин-2-он. К смеси этинил(триметил)силана (35,3 г, 359 ммоль, 49,8 мл) в ТГФ (300 мл) добавляли n-BuLi (108 мл, 2,5 M в гексанах) при -70°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин, затем смесь добавляли к раствору 1-аллилпирролидин-2,3-диона (25,0 г, 179 ммоль) в ТГФ (500 мл) при -70°C. После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в AcOH (10,0 мл) и смесь концентрировали досуха. Осадок растворяли в MeOH (1000 мл) и добавляли  $K_2CO_3$  (100 г). Реакционную смесь перемешивали при 25°C. Через 12 ч смесь концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (градиент 1:0, DCM/MeOH) с получением рацемического 1-аллил-3-этинил-3-гидрокси-пирролидин-2-она (5,60 г, 18,7%) в виде оранжевого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_{11}NO_2$ , - 165,08;

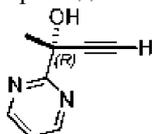
полученное  $m/z$ , 166,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5,69-5,76 (м, 1H), 5,19-5,23 (м, 2H), 4,21 (уш с, 1H), 3,91-3,93 (м, 2H), 3,31-3,38 (м, 2H), 2,31-2,56 (м, 2H), 2,23-2,29 (м, 1H).

Промежуточное соединение 117: 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин.



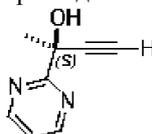
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 110, с использованием 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амина на стадии А с получением 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амина (135 г, 88%) в виде светло-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{13}H_8DIN_4$ , - 348,99; полученное  $m/z$ , 350,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,84 (м, 1H), 8,47 (м, 1H), 8,40 (м, 2H), 8,12 (м, 2H), 7,86 (м, 1H), 7,34 (м, 1H).

Промежуточное соединение 118: (R)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



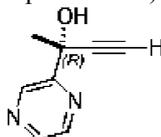
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111, с использованием 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-она и хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK IC (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $NH_3H_2O$ , EtOH]; В%: 15%) с получением (R)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (4,29 г, 85,4%, >97% э.и.) в виде коричневого масла и (S)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (промежуточное соединение 119, 4,40 г, 86,1%, >97% э.и. Данные для (R)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8N_2O$ , - 148,0; полученное  $m/z$ , 148,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=5,02$  Гц, 2H), 7,31 (т,  $J=4,89$  Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,92 (с, 3 H).

Промежуточное соединение 119: (S)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



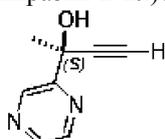
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111, с использованием 1-(пиримидин-2-ил)этан-1-она и хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK IC (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $NH_3H_2O$ , EtOH]; В%: 15%) с получением (S)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (4,40 г, 86,1%, >97% э.и.) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8N_2O$ , - 148,0; полученное  $m/z$ , 148,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=5,02$  Гц, 2H), 7,31 (т,  $J=4,89$  Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,92 (с, 3 H).

Промежуточное соединение 120: (R)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111, с использованием 1-(пиразин-2-ил)этан-1-она и хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%  $NH_3H_2O$ -MeOH]; В%: от 10 до 10%) с получением (R)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (5,71 г, 23,5%, >97% э.и.) в виде коричневого масла и (S)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (6,11 г, 25,1%, >97% э.и.). Данные для (R)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ола: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8N_2O$ , - 148,0; полученное  $m/z$ , 148,8  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,99 (д,  $J=1,26$  Гц, 1H), 8,58 (д,  $J=2,51$  Гц, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H), 2,65 (с, 1H), 1,86 (с, 3H).

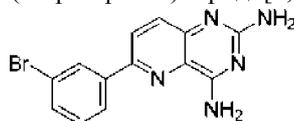
Промежуточное соединение 121: (S)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111, с использованием 1-(пиразин-2-ил)этан-1-она и хиральной

препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALPAK AD (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1%NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O-MeOH]; В%: от 10 до 10%) с получением (S)-2-(пиразин-2-ил)бут-3-ин-2-ола (6,11 г, 25,1%, >97% э.и.) в виде коричневого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O, - 148,0; полученное m/z, 148,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,51 Гц, 1H), 8,51-8,55 (м, 1H), 2,65 (с, 1H), 1,86 (с, 3H).

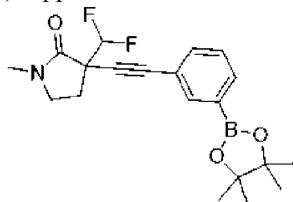
Промежуточное соединение 122. 6-(3-бромфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин.



Стадия А: 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин. NaOH (1,66 г, 7,82 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-6-хлорпиколинонитрила (300 мг, 1,95 ммоль), гидрохлорида гуанидина (224 мг, 2,35 ммоль) и CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH (30 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и выливали ее в воду (70 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и растирали с этилацетатом: метанолом (10:1, 300 мл). Полученное твердое вещество сушили с получением 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (270 мг, неочищенного), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>5</sub>, - 195,0; полученное m/z - 196,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 6-(3-бромфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин. 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамин (200 мг, 1,02 ммоль), 2-(3-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (286 мг, 1,01 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (899 мг, 2,76 ммоль), DMF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки. Смесь барботировали Ag в течение 5 минут, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (67,3 г, 0,09 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. ее концентрировали досуха с получением 6-(3-бромфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина (200 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>5</sub>, - 315,0; полученное m/z - 316,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 123: рацемический 3-(диформетил)-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



Стадия А: метил 1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат. LiHMDS (120 мл, 1 М в ТГФ) добавляли к раствору 1-метилпирролидин-2-она (10,0 г, 101 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C (сухой лед/этанол). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем по каплям добавляли раствор метил карбонхлорида (10,91 г, 116 ммоль) и ТГФ (50 мл) при -78°C. Через 2 ч остаток выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:3, петролейный эфир: этилацетат) с получением метил-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (4 г, 25%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,74 (с, 3H), 3,54-3,28 (м, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 1H).

Стадия В: метил 3-(диформетил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилат. LiHMDS (24 мл, 1 М в ТГФ) добавляли к раствору метил 1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (2,5 г, 16 ммоль) и ТГФ (50 мл) при -78°C (сухой лед/этанол). Затем реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, после чего нагревали до комн. темп. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере хлордиформетана (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 2 ч при комн. темп., после чего выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200×3 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:2, петролейный эфир: этилацетат) с получением метил-3-(диформетил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (2,3 г, 67%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, - 207,1; полученное m/z - 207,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,65-6,22 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,56-3,45 (м, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,60-2,51 (м, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H).

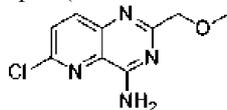
Стадия С: 3-(диформетил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбальдегид. DIBAL-H (10 мл, 1 М в толуоле) добавляли к раствору метил-3-(диформетил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбоксилата (1,0 г, 4,8 ммоль) и метилхлорида (30 мл) при -60°C (сухой лед/этанол). Реакционную смесь перемешивали в

течение 1,5 ч при  $-60^{\circ}\text{C}$ , после чего гасили 1Н НСl (50 мл) и нагревали до комн. темп. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. и затем экстрагировали метилхлоридом (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением 3-(дифторметил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбальдегида (900 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}_2$ , - 177,2; полученное  $m/z$  - 178,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D: 3-(дифторметил)-3-этинил-1-метилпирролидин-2-он.  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,4 г, 10 ммоль) добавляли к смеси 3-(дифторметил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-карбальдегида (900 мг), диметила (1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (1,95 г, 10,2 ммоль) и MeOH (20 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир: этилацетат) с получением 3-(дифторметил)-3-этинил-1-метилпирролидин-2-она (500 мг) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_2\text{NO}$ , - 173,1; полученное  $m/z$  - 174,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

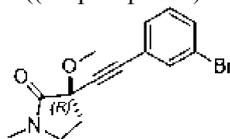
Стадия E: 3-(дифторметил)-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он. 2-(3-йодфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (280 мг, 0,85 ммоль), 3-(дифторметил)-3-этил-1-метилпирролидин-2-он (130 мг, 0,75 ммоль), TEA (2,5 мл) и DMF (2,5 мл) добавляли в пробирку для микроволновой обработки. Смесь продували Ar в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  (53 мг, 0,076 ммоль) и CuI (29 мг, 0,15 ммоль). Смесь барботировали Ar в течение еще 5 мин, а затем перемешивали при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч перед охлаждением до комн. темп. Полученную смесь выливали в водный раствор LiCl (4% в воде, 20 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (20 мл  $\times$  4). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением смеси 3-(дифторметил)-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она и 3-((3-(дифторметил)-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)бороновой кислоты (360 мг) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{NO}_3$ , - 375,2; полученное  $m/z$  - 376,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 124. 6-хлор-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



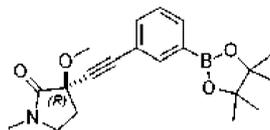
6-Хлор-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 96, с использованием гидрохлорида 2-метоксиацетимида. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}$ , - 224,1; полученное  $m/z$ , 225,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,07 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,49 (с, 2H), 3,49 (с, 3H).

Промежуточное соединение 125: (R)-3-((3-бромфенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он.



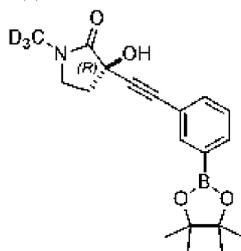
Гидрид натрия в минеральном масле (41 мг, чистота 60%, 1,0 ммоль) добавляли порциями к раствору (R)-3-((3-бромфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (200 мг, 0,68 ммоль) и DMF (6 мл), который был охлажден до  $0^{\circ}\text{C}$  (лед/вода). Затем в указанную выше смесь по каплям добавляли йодметан (1,6 г, 11 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 1:4, петролейный эфир/этилацетат) с получением (R)-3-((3-бромфенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-она (200 мг, 95%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{BrNO}_2$ , - 307,0; полученное  $m/z$ , 310,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,72-7,69 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,33-2,25 (м, 1H).

Промежуточное соединение 126: (R)-3-метокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



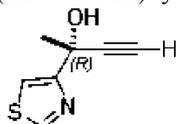
(R)-3-((3-бромфенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он (150 мг, 0,487 моль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (136 мг, 0,536 ммоль), KOAc (143 мг, 1,46 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл). Полученную смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (36 мг, 0,049 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем перемешивали при нагревании при 100°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, промывали этот слой этилацетатом (15 мл) и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением (R)-3-метокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (200 мг, 51%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): Масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>BNO<sub>4</sub>-355,2; полученное m/z - 356,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 127: (R)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



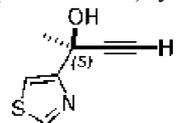
(R)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 4 с использованием промежуточного соединения 45 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он]. Для C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>D<sub>3</sub>BNO<sub>4</sub>, - 344,2; полученное m/z, 345,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 128: (R)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол.



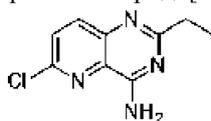
(R)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 111 с использованием 1-(тиазол-4-ил)этан-1-она и хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD (250×50 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O EtOH]; V%: от 20 до 20%) с получением (R)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол (6,80 г, 29,2%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (S)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола (промежуточное соединение 129, 6,80 г, 29,5%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. Данные для (R)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NOS, - 153,0; полученное m/z, 153,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,72 (уш с, 1H), 2,64 (с, 1H), 1,91 (с, 3 H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -36,5 (с=0,01 в MeOH).

Промежуточное соединение 129: (S)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 128, с использованием метода хиральной препаративной СЖХ, для получения (S)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола (6,80 г, 29,5%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>NOS, - 153,0; полученное m/z, 153,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 3,72 (уш с, 1H), 2,64 (с, 1H), 1,91 (с, 3 H). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +38,4 (с=0,01 в MeOH).

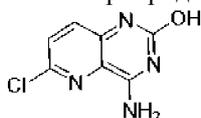
Промежуточное соединение 130: 6-хлор-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Во флакон, содержащий 3-амино-6-хлорпиридин-2-карбоновую кислоту (500 мг, 3,26 ммоль), добавляли гидрохлорид пропионамидина (553 мг, 5,10 ммоль) и фосфат калия (2,81 г, 13,2 ммоль), а затем ТГФ (15 мл). Флакон закрывали, продували азотом и нагревали при 80°C в алюминиевом колбонагревателе. Через 22 ч смесь концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли водой (около 60 мл) и нагревали при 70°C в течение 60 мин. Реакционную смесь постепенно охлаждали до комн. темп. и перемешивали в течение еще 90 мин. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество

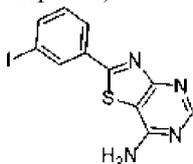
промывали водой (50 мл), а затем Et<sub>2</sub>O (50 мл) с получением 6-хлор-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (601 мг, 51%) в виде сероватого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>, - 208,1; полученное m/z, 209,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,78 (к, J=7,6 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 131. 4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ол.



Стадия А: 4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ол. 3-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ола (500 мг, 3,26 ммоль) и мочевины (980 мг, 16,3 ммоль) нагревали при 175°C в течение 30 мин в атмосфере Ar. Смесь выливали в H<sub>2</sub>O (20 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием и фильтрованный осадок промывали H<sub>2</sub>O (20 мл), после чего сушили при пониженном давлении. Полученный остаток выливали в CHCl<sub>3</sub> (20 мл) и нагревали при 50°C в течение 2 ч. Суспензию выделяли фильтрованием, после чего охлаждали до комн. темп. и промывали фильтрованный осадок CHCl<sub>3</sub> (15 мл). Твердое вещество добавляли к раствору DMSO: DMF (1:1, 8 мл) и нагревали при 100°C в течение 2 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, после чего охлаждали до комн. темп. и промывали фильтрованный осадок DMF (5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ола (180 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>4</sub>O, - 196,0; полученное m/z - 197,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,88 (уш с, 1H), 8,02 (уш с, 1H), 7,80 (уш с, 1H), 7,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 132: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-амин.



Стадия А: N-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-йодбензамид. Гидрид натрия в минеральном масле (1,08 г, 27,0 ммоль, чистота 60%) добавляли к раствору 6-хлор-5-фторпиримидин-4-амина (2,00 г, 13,6 ммоль) и DMF (50 мл), который был охлажден до 0°C (лед/вода). Смесь перемешивали в течение 30 мин с постепенным нагреванием до комн. темп., а затем обрабатывали 3-йодбензоилхлоридом (3,97 г, 14,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, после чего гасили H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением N-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-йодбензамида (3,7 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>ClFIN<sub>3</sub>O, - 376,9; полученное m/z - 377,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-тиол. N-(6-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-йодбензамид (500 мг, 1,32 ммоль), P<sub>2</sub>C<sub>5</sub> (883 мг, 3,97 ммоль) и пиридин (20 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и доводили уровень pH до pH=7-8 с помощью 1N HCl. Суспензию выделяли фильтрованием и фильтрованный осадок промывали MeOH (30 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-тиола (500 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>IN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, - 370,9; полученное m/z - 372,0 [M+H]<sup>+</sup>.

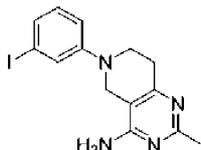
Стадия С: 2-(3-йодфенил)-7-(метилтио)тиазоло[4,5-d]пиримидин. К MeI (4,0 г, 28 ммоль) добавляли смесь 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-тиола (1,10 г, 2,96 ммоль), Et<sub>3</sub>N (1,45 мл, 10,4 ммоль) и DMSO (50 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>, а затем выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл × 2), сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(3-йодфенил)-7-(метилтио)тиазоло[4,5-d]пиримидина (820 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, - 384,9; полученное m/z - 385,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D: 2-(3-йодфенил)-7-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-d]пиримидин. m-хлоропербензойную кислоту (470 мг, 2,18 ммоль, чистота 80%) добавляли к смеси 2-(3-йодфенил)-7-(метилтио)тиазоло[4,5-d]пиримидина (700 мг, 1,82 ммоль) и дихлорметана (30 мл) при 0°C. Смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Через 16 ч полученную смесь выливали в H<sub>2</sub>O (300 мл). Полученную суспензию выделяли фильтрованием. Фильтровальный осадок промывали H<sub>2</sub>O (50 мл) и откладывали. Водный слой фильтрата экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3), объединенные экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток объединяли с фильтрованным осадком и сушили при пониженном давлении с получением 2-(3-йодфенил)-7-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-d]пиримидина (1 г) в виде твердого

вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8IN_3O_2S_2$ , - 416,9; полученное  $m/z$  - 417,9  $[M+H]^+$ .

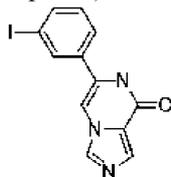
Стадия Е: 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-амин. 2-(3-йодфенил)-7-(метилсульфонил)тиазоло[4,5-d]пиримидин (900 мг, 2,16 ммоль), конц.  $NH_3 \cdot H_2O$  (25 мл, 28%) и 1,4-диоксан (50 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 250 мл. Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, после чего уровень pH доводили до  $pH=7-8$  с помощью 1N HCl. Смесь концентрировали досуха. Полученный остаток последовательно очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) и препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, 150×25 мм, 5 мкм (элюент: от 23 до 53% (об./об.)  $CH_3CN$  and  $H_2O$  с 0,2% HCOOH) с получением 2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-амина (240 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_7IN_4S$ , - 353,9; полученное  $m/z$  - 355,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 133: 6-(3-йодфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 83 с использованием гидрохлорида ацетамида на стадии С с получением 6-(3-йодфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{13}IN_4$ , - 366,0; полученное  $m/z$  - 367,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 134: 5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиримидин-3-амин.



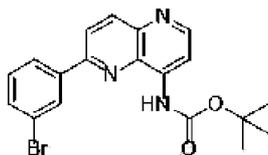
Стадия А: метил-1-третил-1H-имидазол-4-карбоксилат. Смесь метил 1 H-имидазол-5-карбоксилата (25,0 г, 198 ммоль), трифенилметилхлорида (55,3 г, 198 ммоль) и ТЕА (30,1 г, 297 ммоль, 41,4 мл) в  $CH_3CN$  (900 мл) перемешивали при 25°C в течение 20 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь разводили водой (1 л) и экстрагировали полученную смесь этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл × 3), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением метил-1-третил-1H-имидазол-4-карбоксилата (71,0 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия В: 1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-5-(метоксикарбонил)-3-третил-1H-имидазол-3-ий. Смесь 2-бром-1-(3-йодфенил)этан-1-она (28,4 г, 76,9 ммоль), метил-1-третил-1H-имидазол-4-карбоксилата (25,0 г, 76,9 ммоль) в  $CH_3CN$  (500 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-5-(метоксикарбонил)-3-третил-1H-имидазол-3-ия (47,2 г) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{32}H_{26}IN_2O_3+$ , - 613,1; полученное  $m/z$ , 613,1  $[M]^+$ .

Стадия С: метил 1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-1H-имидазол-5-карбоксилат. Смесь 1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-5-(метоксикарбонил)-3-третил-1H-имидазол-3-ия (47,2 г, 76,9 ммоль) в AcOH (250 мл) и  $H_2O$  (50 мл) нагревали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали до приблизительного объема 200 мл, разбавляли водой (300 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл × 5). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным  $NaHCO_3$  (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 80%, этилацетат/петролейный эфир) с получением метил-1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (5,35 г) в виде твердого вещества желтого цвета.

Стадия D: 6-(3-йодфенил)имидазо[15-a]пирозин-8(7H)-он. Смесь метил 1-(2-(3-йодфенил)-2-оксоэтил)-1H-имидазол-5-карбоксилата (6,85 г, 18,5 ммоль) и  $NH_4OAc$  (14,3 г, 185 ммоль) в диоксане (150 мл) нагревали при 100°C в течение 50 ч в атмосфере  $N_2$ . После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой (100 мл) и добавляли этилацетат (100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали. Осадок промывали этилацетатом (50 мл × 2) и сушили с получением 6-(3-йодфенил)имидазо[15-a]пирозин-8(7H)-она (5,40 г, 85,3%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_8IN_3O$ , - 336,9; полученное  $m/z$ , 337,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83-7,80 (м, 2H), 7,70 (д, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H).

Промежуточное соединение 135: трет-бутил 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамат.



Стадия А: 6-бром-1,5-нафтиридин-4-ол. Триметилсилилбромид (3,0 мл, 23 ммоль) добавляли по каплям к раствору 6-хлор-1,5-нафтиридин-4-ола (0,5 г, 2,8 ммоль) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 мл). Полученную смесь нагревали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Реакционную смесь концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и фильтрованный осадок промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 6-бром-1,5-нафтиридин-4-ола (1 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{O}$ , - 224,0; полученное  $m/z$  - 225,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

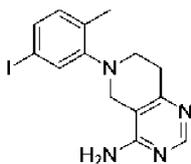
Стадия В: 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ол.  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (168 мг, 0,23 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-1,5-нафтиридин-4-ола (1,00 г, 4,44 ммоль), 2-(3-бромфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (629 мг, 2,22 ммоль),  $\text{C}_2\text{CO}_3$  (2,17 г, 6,67 ммоль), 1,4-диоксана (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой  $\text{MeOH}$  (40 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат, затем градиент от 1:0 до 4:1, дихлорметан/метанол) с получением 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ола (850 мг, неочищенного) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}$ , - 300,0; полученное  $m/z$  - 303,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С: 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,5-нафтиридин. Раствор 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ола (800 мг, неочищенный) и  $\text{POCl}_3$  (38,1 г, 249 ммоль) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После этого смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) и уровень pH доводили до 7 с помощью  $\text{NaOH}$  (2 М в воде). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл x 4). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:4, петролейный эфир/этилацетат) с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,5-нафтиридина (450 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{BrClN}_2$ , - 319,0; полученное  $m/z$  - 320,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия D: 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-амин. Через  $\text{MeOH}$  (20 мл) барботировали газ  $\text{NH}_3$  ( $>1,3$  М) при  $-78^\circ\text{C}$  (сухой лед/ $\text{EtOH}$ ) в течение 30 мин. Полученный раствор  $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$  и 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,5-нафтиридин (400 мг, 1,25 ммоль) добавляли в герметичную пробирку 50 мл. Смесь перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 36 ч., после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию концентрировали досуха и остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18,  $250 \times 50$  мм x 10 мкм (элюент: от 40 до 70% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,04%  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  и 10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-амина (200 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$ , - 299,0; полученное  $m/z$  - 301,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

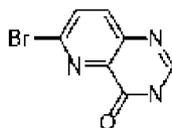
Стадия E: трет-бутил (6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамат.  $\text{Woc}_2\text{O}$  (116 мг, 0,53 ммоль) добавляли к раствору 6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-амина (40 мг, 0,133 ммоль), ТЕА (0,24 мл, 1,4 ммоль) и дихлорметана (2 мл). Смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 3 ч., после чего охлаждали до комн. темп. Смесь концентрировали досуха с получением трет-бутил (6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамата (53 мг) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_2$ , - 399,1; полученное  $m/z$  - 400,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 136: 6-(5-йод-2-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин.



6-(5-йод-2-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 83 с использованием 5-йод-2-метиланилина на стадии А с получением (70 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{IN}_4$ , - 366,0; полученное  $m/z$  - 366,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

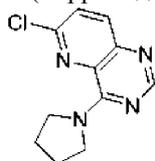
Промежуточное соединение 137: 6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он.



Стадия А: 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. К диэтоксиметилацетату (4 мл) добавляли 3-амино-6-хлорпиколинамид (500 мг, 2,91 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комн. темп. Суспензию концентрировали досуха. Полученный остаток растирали с  $\text{CH}_3\text{Cl}$  (3 мл) при 50°C в течение 1 ч. После охлаждения до комн. темп. суспензию выделяли фильтрованием. Фильтрованный осадок промывали  $\text{CH}_3\text{Cl}$  (1 мл), после чего сушили при пониженном давлении с получением 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (800 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}$ , - 181,0; полученное  $m/z$  - 181,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

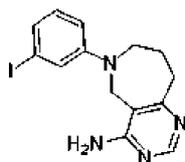
Стадия В: 6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он. Триметилсилилбромид (2,9 мл, 22 ммоль) добавляли по каплям к раствору 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (500 мг, 2,75 ммоль) и DMF (5 мл) при комн. темп. Полученную смесь нагревали при 85°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. и вливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). Смесь концентрировали досуха. Остаток вливали в DMF (20 мл) и перемешивали в при комн. темп. в течение 1 ч. Суспензию выделяли путем фильтрации. Фильтрованный осадок промывали DMF (10 мл) и сушили при пониженном давлении. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, 250×25 мм, 5 мкм (элюент: от 5 до 35% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,2%  $\text{HCOOH}$ ) с получением 6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (100 мг) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{BrN}_3\text{O}$ , - 225,0; полученное  $m/z$  - 247,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 138: 6-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием пирролидина с получением 6-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина (165 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ , - 234,1; полученное  $m/z$ , 235,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,36 (т,  $J=6,9$  Гц, 2H), 3,83 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,05 (дк,  $J=41,8, 6,9$  Гц, 4H).

Промежуточное соединение 139: 6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амин.



Стадия А: трет-бутил 4-гидрокси-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-с]азепин-6-карбоксилат. 1-трет-бутил 4-этил 5-оксазепан-1,4-дикарбоксилат (2,0 г, 7,0 ммоль) добавляли к раствору ацетата формимидамида (1,1 г, 11 ммоль), метоксида натрия (1,7 мг, 31 ммоль) и метанола (15 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч, после чего охлаждали до комн. темп., выливали ее в воду (20 мл), доводили до рН=7 с помощью 1 М  $\text{HCl}$ , а затем экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 10:1, этилацетат/метанол) с получением трет-бутил 4-гидрокси-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-с]азепин-6-карбоксилата (1,5 г, 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$ , - 265,1; полученное  $m/z$  - 266,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В: трет-бутил-4-(2,4-диметоксибензил)амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-с]азепин-6-карбоксилат. (бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)гексафторфосфат фосфония) (3,3 г, 7,5 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-гидрокси-8,9-дигидро-5H-пиримидо[5,4-с]азепин-6(7H)-карбоксилата (1,5 г, 5,7 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (1,7 мл, 7,5 ммоль) и DMF (20 мл). После перемешивания в течение 5 мин добавляли (2,4-диметоксифенил)метанамин (1,8 мл, 11 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с последующей препаративной обращенно-фазовой

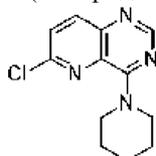
ВЭЖХ (Phenomenex luna C18, 250×50 мм × 10 мкм (элюент: от 10 до 45% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,225% HCOOH) с получением трет-бутил 4-((2,4-диметоксибензил)амино)-5,7,8,9-тетрагидро-6Н-пиримидо[5,4-с]азепин-6-карбоксилата (770 мг) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, - 414,2; полученное m/z - 415,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С: N-(2,4-диметоксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амин. трет-бутил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)-8,9-дигидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-6(7Н)-карбоксилат (1,3 г, 3,1 ммоль) добавляли к раствору HCl (6 мл, 4 Н в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. Суспензию концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, 150×40 мм × 10 мкм, элюент: от 2 до 32% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,225% HCOOH) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амина (350 мг, 34%) в виде бесцветного масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, - 314,2; полученное m/z - 315,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D: N-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амин. Пиридин 1-оксид (261 мг, 2,74 ммоль) добавляли к предварительно перемешанной суспензии N-(2,4-диметоксибензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амина (330 мг, 0,92 ммоль), (3-йодфенил)бороновой кислоты (681 мг, 2,75 ммоль), Cu(OAc)<sub>2</sub> (249 мг, 1,37 ммоль), пиридина (253 мг, 3,20 ммоль), 4 Å молекулярных сит (2 г) и DMF (10 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 36 ч в атмосфере воздуха. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®. Фильтрат разбавляли H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 5:1 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амина (160 мг, 34%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, - 516,1; полученное m/z - 517,1 [M+1]<sup>+</sup>.

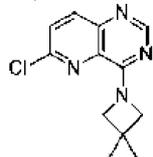
Стадия E: 6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амин. TFA (6 мл) добавляли к N-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо [5,4-с]азепин-4-амину (160 мг, 0,31 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Полученную смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston Green ODS C18, 150×30×5 мкм (элюент: от 30 до 60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением N-(2,4-диметоксибензил)-6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амина (60 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>4</sub>, - 366,0; полученное m/z - 367,1 [M+1]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 140: 6-хлор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



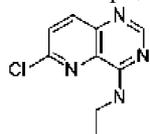
6-Хлор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием пиперидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, - 248,1; полученное m/z, 249,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,56 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,34 (с, 4H), 1,92-1,67 (м, 6H).

Промежуточное соединение 141: 6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



6-Хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида 3,3-диметилазетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>, - 248,1; полученное m/z, 249,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,53 (с, 1H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,58 (т, J=0,9 Гц, 2H), 4,03 (т, J=1,0 Гц, 2H), 1,40 (с, 6H).

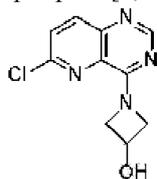
Промежуточное соединение 142: 6-хлор-N-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



6-Хлор-N-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием этиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для

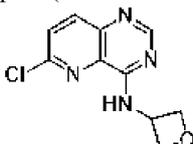
$C_9H_9ClN_4$ , - 208,1; полученное  $m/z$ , 209,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 3,69 (кд,  $J=7,3, 5,8$  Гц, 2H), 1,37 (т,  $J=7,3$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 143: 1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ол.



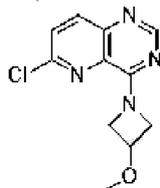
1-(6-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ол получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида азетидин-3-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_9ClN_4O$ , - 236,1; полученное  $m/z$ , 237,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 144: 6-хлор-N-(оксетан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



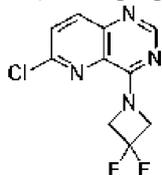
6-Хлор-N-(оксетан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием оксетан-3-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_9ClN_4O$ , - 236,1; полученное  $m/z$ , 237,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,62 (с, 1H), 8,08 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,66 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,38-5,45 (м, 1H), 5,17-5,01 (м, 2H), 4,74-4,76 (м, 2H).

Промежуточное соединение 145: 6-хлор-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



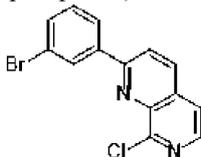
6-Хлор-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида 3-метоксиазетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{11}ClN_4O$ , - 250,1; полученное  $m/z$ , 251,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,06 (дд,  $J=12,0, 6,2$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 4,52 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,40 (тт,  $J=6,3, 4,0$  Гц, 1H), 4,24 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 3,39 (с, 3H).

Промежуточное соединение 146: 6-хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



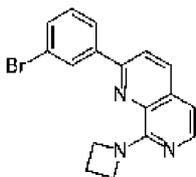
6-Хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида 3,3-дифторазетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7ClF_2N_4$ , - 256,0; полученное  $m/z$ , 257,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,06 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,69 (с, 2H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -100,96 (м).

Промежуточное соединение 147: 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,7-нафтиридин.



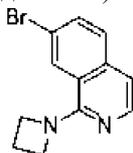
Раствор 2-(3-бромфенил)-1,7-нафтиридин-8-ола (690 мг, 2,29 ммоль) и  $POCl_3$  (32,5 г, 212 ммоль) нагревали при  $110^\circ C$  в течение 16 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:4, петролейный эфир/этилацетат) с получением 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,7-нафтиридина (390 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_8BrClN_2$ , - 318,0; полученное  $m/z$  - 321,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 148: 8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)-1,7-нафтиридин.



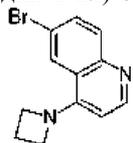
Азетидин (152 мг, 2,66 ммоль) добавляли к смеси 2-(3-бромфенил)-8-хлор-1,7-нафтиридина (340 мг, 1,06 ммоль), DIPEA (0,74 мл, 4,2 ммоль) и DMF (5 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч. К смеси добавляли азетидин (152 мг, 2,66 ммоль) и DIPEA (0,35 мл, 2,0 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1,5 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) и препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, 250×50 мм × 10 мкм (элюент: от 70 до 100% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением 8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)-1,7-нафтиридина (130 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>BrN<sub>3</sub>, - 339,04; полученное m/z - 340,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 149: 1-(азетидин-1-ил)-7-бромизохинолин.



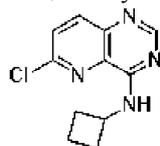
Азетидин (589 мг, 10,3 ммоль) добавляли к смеси 7-бром-1-хлоризохинолина (500 мг, 2,06 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 12,6 ммоль) и DMF (6 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч, после чего охлаждали до комн. темп. К смеси добавляли дополнительное количество азетидина (589 мг, 10,3 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 12 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли H<sub>2</sub>O (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 2:3, петролейный эфир/этилацетат) с получением 1-(азетидин-1-ил)-7-бромизохинолина (450 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>, - 262,0; полученное m/z - 265,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,99 (с, 1H), 7,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,30 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,38-2,26 (м, 2H).

Промежуточное соединение 150: 4-(азетидин-1-ил)-6-бромхинолин.



Азетидин (590 мг, 10,3 ммоль) добавляли к смеси 6-бром-4-хлорхинолина (500 мг, 2,06 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 13 ммоль) и DMF (6 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 7 ч, после чего охлаждали до комн. темп. К смеси добавляли дополнительное количество азетидина (590 мг, 10,3 ммоль), DIPEA (2,2 мл, 13 ммоль) и DMF (4 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 12 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 2:3, петролейный эфир/этилацетат) с получением 4-(азетидин-1-ил)-6-бромхинолина (470 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>2</sub>, - 262,01; полученное m/z - 265,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,05 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,35 (т, J=7,5 Гц, 4H), 2,47-2,37 (м, 2H).

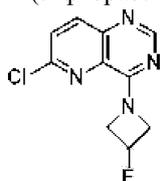
Промежуточное соединение 151: 6-хлор-N-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



6-Хлор-N-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием циклобутиламина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>, - 234,1; полученное m/z, 235,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,61 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,11 (уш с, 1H), 4,72-4,82 (м, 1H), 2,62-2,39 (м, 2H),

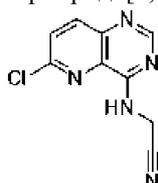
2,22-2,02 (м, 2H), 1,78-1.86 (м, 2H).

Промежуточное соединение 152: 6-хлор-4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



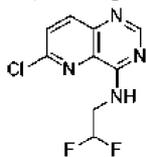
6-Хлор-4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида 3-фторазетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8ClFN_4$ , - 238,0; полученное m/z, 239,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,54-5,58 (м, 1H), 5,42-5,48 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,97 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,56-4,33 (м, 1H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -180,33 (м).

Промежуточное соединение 153: 2-((6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил.



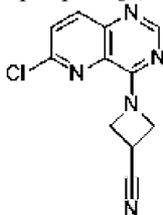
2-((6-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида аминаоацетонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_6ClN_5$ , - 219,0; полученное m/z, 220,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,78 (с, 1H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 4,61 (д, J=6,3 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 154: 6-хлор-N-(2,2-дифторэтил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



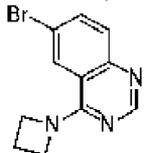
6-Хлор-N-(2,2-дифторэтил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием 2,2-дифторэтан-1-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_7ClF_2N_4$ , - 244,0; полученное m/z, 245,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,07 (т, J=4,2 Гц, 1H), 4,18-4,00 (м, 2H).

Промежуточное соединение 155: 1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил.



1-(6-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида азетидин-3-карбонитрила. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_8ClN_5$ , - 245,1; полученное m/z, 246,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,61 (с, 1H), 8,15-7,94 (м, 1H), 7,73-7,45 (м, 1H), 5,08-5,30 (м, 2H), 4,55-4,75 (м, 2H), 3,68-3,75 (м, 1H).

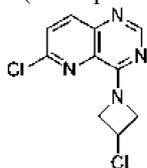
Промежуточное соединение 156: 4-(азетидин-1-ил)-6-бромхиназолин.



Герметичный сосуд объемом 50 мл наполняли азетидином (0,6 мл, 8,2 ммоль), 6-бром-4-хлорхиназолином (0,2 г, 0,8 ммоль), DIPEA (1,7 мл, 9,8 ммоль) и DMF (15 мл). Смесь нагревали при 70°C в течение 12 ч, после чего охлаждали до комн. темп., разбавляли  $H_2O$  (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 4-(азетидин-1-ил)-6-

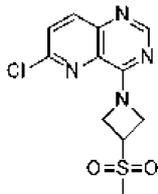
бромхиназолина (140 мг, 64,5%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{10}BrN_3$ , - 263,0; полученное  $m/z$  - 263,8  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 157: 6-хлор-4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



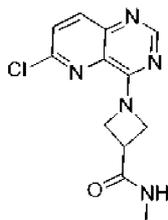
6-Хлор-4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием гидрохлорида 3-хлоразетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8Cl_2N_4$ , - 254,0; полученное  $m/z$ , 255,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 158: 6-хлор-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



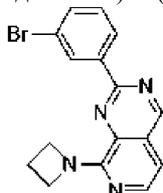
6-Хлор-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием 3-(метилсульфонил)азетидина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{11}H_{11}ClN_4O_2S$ , - 298,0; полученное  $m/z$ , 299,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,61 (с, 1H), 8,04 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,60-4,78 (м, 2H), 4,18-4,26 (м, 1H), 2,99 (с, 3H).

Промежуточное соединение 159. 1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид.



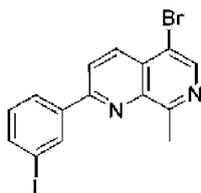
1-(6-Хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид получали с аналогичными условиями, описанными для промежуточного соединения 25, с использованием хлорида водорода N-метилазетидин-3-карбоксамид. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{12}ClN_5O$ , - 277,1; полученное  $m/z$ , 278,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 7,97 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,03 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 4,65-4,38 (м, 2H), 3,47 (п,  $J=7,3$  Гц, 1H), 2,90 (д,  $J=4,8$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 160: 8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин.



К раствору 2-(3-бромфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин (промежуточное соединение 28, стадия D) (200 мг, 0,62 ммоль) и DIEA (0,11 мл, 0,63 ммоль) в DMA (2 мл) добавляли азетидин (0,21 мл, 3,12 ммоль) и смесь нагревали при 80°C. Через 2 ч смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (0-10% MeOH/DCM) с получением 8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина (168 мг, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{16}H_{13}BrN_4$ , - 340,03; полученное  $m/z$ , 341,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,52 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 1H), 7,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,55 (с, 6H).

Промежуточное соединение 161: 5-бром-2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридин.



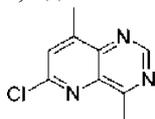
Стадия А: 5-бром-2-хлор-3-нитроизоникотинальдегид. N,N-диметилформаид диметилацеталь (8,88 мл, 66,8 ммоль) добавляли к раствору 5-бром-2-хлор-4-метил-3-нитропиридина (8,40 г, 33 ммоль) и DMF (40 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Смесь разбавляли ТГФ (100 мл), затем раствором NaIO<sub>4</sub> (21,4 г, 100 ммоль) и водой (100 мл). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, после чего вливали в H<sub>2</sub>O (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 5-бром-2-хлор-3-нитроизоникотинальдегида (3,0 г, 34%) в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия В: 3-амино-5-бром-2-хлоризоникотинальдегид. Порошок железа (1,9 г, 34 ммоль) добавляли к смеси 5-бром-2-хлор-3-нитроизоникотинальдегида (3,0 г, 11 ммоль), NH<sub>4</sub>Cl (3,0 г, 57 ммоль), EtOH (80 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой EtOH (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении до остатка, который очищали с помощью FCC (градиент от 20:1 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 3-амино-5-бром-2-хлоризоникотинальдегида (260 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>BrClN<sub>2</sub>O, - 233,9; полученное m/z - 235,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С: 5-бром-8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин. Гидроксид калия (74,0 мг, 1,30 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-5-бром-2-хлоризоникотинальдегида (260 мг, 1,10 ммоль), 1-(3-йодфенил)этанона (272 мг, 1,11 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (5 мл). Полученную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до комн. темп. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой CH<sub>3</sub>CN (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 5-бром-8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридина (160 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>BrClIN<sub>2</sub>, - 443,9; полученное m/z - 444,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D: 5-бром-2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридин. Бромид метилмагния (0,30 мл, 3,0 М в ТГФ) добавляли к раствору трис(((Z)-4-оксопент-2-ен-2-ил)окси)железо (17,0 мг, 0,05 ммоль), 5-бром-8-хлор-2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридина (220 мг, 0,49 ммоль) и ТГФ (5 мл), который был охлажден до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, постепенно нагревая до комн. темп., затем вливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением остатка, который очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 5-бром-2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридина (120 мг, 54%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>BrIN<sub>2</sub>, - 423,9; полученное m/z - 424,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 162. 6-хлор-4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин.



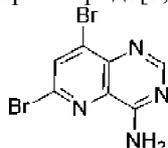
Стадия А: 1-(3-амино-4-бром-6-хлорпиридин-2-ил)этанон. Бромид метилмагния (13 мл, 38,7 ммоль, 3,0 М в 2-метилтетрагидрофуране) добавляли к раствору 3-амино-4-бром-6-хлорпиридиннитрила (3,0 г, 13 ммоль) и ТГФ (30 мл), который был охлажден до -10°C (лед/соль). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (1: градиент от 0 до 10:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидина (400 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>BrClN<sub>2</sub>O, - 247,9; полученное m/z - 248,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 8-бром-6-хлор-4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин. Смесь 1-(3-амино-4-бром-6-хлорпиридин-2-ил)этанона (400 мг, 1,60 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (1,2 г, 16 ммоль) и CH(OEt)<sub>3</sub> (2,67 мл, 16,0 ммоль) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комн. темп., выливали в H<sub>2</sub>O (10

мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 10:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (119 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>BrClN<sub>3</sub>, - 256,9; полученное m/z - 258,0 [M+H]<sup>+</sup>.

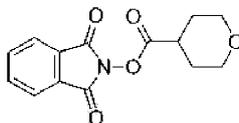
Стадия С: 6-хлор-4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин. 8-бром-6-хлор-4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин (280 мг, 1,08 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (0,15 мл, 1,08 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (449 мг, 3,25 ммоль) добавляли пробирку для микроволновой обработки объемом 5 мл и полученную смесь растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл). Полученную смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (88 мг, 0,11 ммоль). Полученную смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. ее концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 10:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидина (87 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>, - 193,0; полученное m/z - 194,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 163: 6,8-дибромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



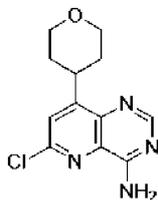
Трехгорлую круглодонную колбу объемом 100 мл наполняли 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амином (1,0 г, 3,9 ммоль) и HBr (50 мл, 40 мас.% в AcOH). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до комн. темп. После этого смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с CH<sub>3</sub>CN (10 мл) и фильтровали. Фильтрованный осадок промывали CH<sub>3</sub>CN (10 мл) и сушили с получением 6,8-дибромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (800 мг) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, - 301,9; полученное m/z - 302,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 164: 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилат.



Гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (3,53 г, 18,4 ммоль) добавляли к раствору 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (2,00 г, 12,3 ммоль), тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновой кислоты (2,39 г, 18,4 ммоль) и метиленхлорида (25 мл), охлажденного до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилата (3,3 г, 98%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95-7,88 (м, 2H), 7,85-7,78 (м, 2H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,12-1,95 (м, 4H).

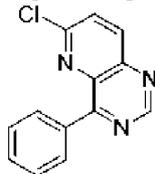
Промежуточное соединение 165: 6-хлор-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо [3,2-d]пиримидин-4-амин.



Круглодонную колбу объемом 250 мл наполняли 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амином (1,40 г, 7,75 ммоль), 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилатом (3,20 г, 11,6 ммоль) и DMSO (80 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-С]иридий(III) гексафторфосфатом (435 мг, 0,39 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин и обрабатывали TFA (2,30 мл, 31,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь выливали в H<sub>2</sub>O (400 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали H<sub>2</sub>O (50 мл). Фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH=7-8. Полученный осадок собирали фильтрованием и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18, 100×40 мм, колонка 3 мкм, элюент: от 8 до 30% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,075% TFA) с получением 6-хлор-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (250 мг, 8%) в виде

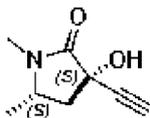
белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,70-8,35 (м, 3H), 7,79 (с, 1H), 3,97-3,93 (м, 2H), 3,80-3,68 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 1,85-1,67 (м, 4H).

Промежуточное соединение 166: 6-хлор-4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин.



Герметичный сосуд для микроволновой обработки объемом 20 мл наполняли 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидином (300 мг, 1,50 ммоль), фенилбороновой кислотой (146 мг, 1,20 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (980 мг, 3,01 ммоль) и 1,4-диоксан (16 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 минут, а затем обрабатывали  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (110 мг, 0,15 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при  $65^\circ\text{C}$  течение 0,5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комн. темп. суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (50 мл). Фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 5:1, петroleйный эфир/этилацетат) с последующей дополнительной очисткой с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (YMC-Triart Prep C<sub>18</sub>, 250×50 мм, 10 мкм, элюент: от 60 до 90% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,04%  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 мМ  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением 6-хлор-4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидина (80 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClN}_3$ , - 241,0; полученное  $m/z$  - 242,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,49 (с, 1H), 8,56 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, 2H), 8,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 3H).

Промежуточное соединение 167: (3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Стадия А: трет-бутил-3-(метиламино)бутаноат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли метиламин (420 мл, 2,98 моль, 30 мас.% в EtOH). Затем в течение 2 ч по каплям добавляли трет-бутил-бут-2-еноат (212 г, 1,49 моль) при  $20\text{-}25^\circ\text{C}$ . Полученную смесь нагревали до  $45\text{-}50^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комн. темп. и концентрировали досуха с получением трет-бутил 3-(метиламино)бутаноата (245 г) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$ , - 173,1; полученное  $m/z$ , 174,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,96 (к,  $J=6,4$  Гц, 1H), 2,49-2,33 (м, 4H), 2,24 (дд,  $J=15,1$ , 6,1 Гц, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,11 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

Стадия В: трет-бутил-3-(2-этокси-N-метил-2-оксоацетида)бутаноат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли трет-бутил-3-(метиламино)бутаноат (245 г, 1,41 моль), TEA (295 мл, 2,12 моль) и DCM (2450 мл). Полученную смесь охлаждали до  $0\text{-}10^\circ\text{C}$ , затем добавляли этил-2-хлор-2-оксоацетат (231 г, 1,69 моль) по каплям при этой температуре. После перемешивания при  $0\text{-}10^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (1600 мл). После разделения фаз водную фазу экстрагировали DCM (1000 мл), объединенные органические фазы сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха с получением трет-бутил 3-(2-этокси-N-метил-2-оксоацетида)бутаноат (373,5 г, 96%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ , - 273,2; полученное  $m/z$ , 274,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия С: трет-бутил 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилат. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли трет-бутил 3-(2-этокси-N-метил-2-оксоацетида)бутаноат (50,0 г, 0,18 моль) и ТГФ (1,0 л). Полученную смесь охлаждали до  $0\text{-}10^\circ\text{C}$  с последующим добавлением  $\text{NaOEt}$  (18,7 г, 0,27 моль) по частям при  $0\text{-}10^\circ\text{C}$ . Полученную смесь нагревали до  $15\text{-}25^\circ\text{C}$  и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. После чего смесь помещали в водный раствор лимонной кислоты (57,7 г, 0,27 моль, в 250 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) по каплям при  $15\text{-}25^\circ\text{C}$ . После разделения фаз водную фазу экстрагировали МТВЕ (500 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток суспендировали n-гептаном (200 мл) при  $10\text{-}20^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, после чего сушили с получением трет-бутил 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоксилата (30,3 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ , - 227,1; полученное  $m/z$ , 228,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,18 (с, 1H), 4,05 (к,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,02 (д,  $J=0,6$  Гц, 3H), 1,57 (с, 9H), 1,41 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H).

Стадия D: 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-карбоновая кислота.

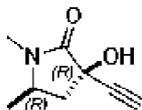
В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли

трет-бутил 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоксилат (180 г, 0,79 моль) и TFA (720 мл). Полученную смесь перемешивали при 10-15°C в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали под вакуумом досуха. Остаток суспендировали в ацетонитриле (720 мл) при 10-15°C в течение 1 ч. Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием и сушили с получением 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновой кислоты (120 г, 88%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_9NO_4$ , - 171,0; полученное  $m/z$ , 172,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4,17 (к,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,03 (д,  $J=0,6$  Гц, 3H), 1,44 (д,  $J=6,6$  Гц, 3H)

Стадия Е: 1,5-диметилпирролидин-2,3-дион. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли 4-гидрокси-1,2-диметил-5-оксо-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-карбоновую кислоту (60 г, 0,35 моль) и ТГФ (900 мл). Полученную смесь нагревали до 60-70°C и поддерживали при этой температуре в течение 9 ч. Полученную смесь концентрировали досуха с получением 1,5-диметилпирролидин-2,3-диона в виде желтого масла (41,8 г, 94%). ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_9NO_2$ , - 127,1; полученное  $m/z$ , 128,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,98-3,86 (м, 1H), 3,13 (д,  $J=1,9$  Гц, 3H), 2,94 (ддд,  $J=19,7, 7,3, 1,9$  Гц, 1H), 2,34 (дт,  $J=19,9, 2,5$  Гц, 1H), 1,44 (дд,  $J=6,5, 1,9$  Гц, 3H).

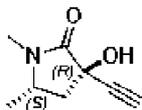
Стадия F: 3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли этинилмагнийбромид (1,29 л, 0,65 моль, 0,5 М в ТГФ). Колбу продували азотом и охлаждали до -10°C перед наполнением 1,5-диметилпирролидин-2,3-дионом (41 г, 0,32 моль) в течение 20 мин. Полученную смесь нагревали до 20-25°C и выдерживали при этой температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь выливали в водный раствор  $NH_4Cl$  (120 г в 360 мл  $H_2O$ ) с последующим разбавлением DCM (1000 мл). После перемешивания в течение 1 ч суспензию фильтровали и объединяли с фильтратом, образованным из другой партии реакции 41 г. Объединенные фильтраты сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле FCC (градиент от 0:1:1 до 1:20:0, MeOH/DCM/PE) с получением смеси изомеров 3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она в виде желтого твердого вещества (21,8 г, 22%). Смесь дополнительно очищали хиральной СЖХ (Phenomenex Lux, 5 мкм, Cellulose-45  $\times$  25 см, подвижная фаза А:  $CO_2$ : 80%; подвижная фаза В: EtOH (2 мМ  $NH_3$ -MeOH):20%) с получением смеси, (смесь А), (3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она и (3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (18,6 г) и смеси, (смесь В), (3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она и (3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (2,3 г). Смесь А, (3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он и (3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он, дополнительно очищали хиральной СЖХ (Phenomenex Lux, 5 мкм, Cellulose-45  $\times$  25 см, подвижная фаза А:  $CO_2$ : 80%; подвижная фаза В: EtOH (2 мМ  $NH_3$ -MeOH):20%) с получением (3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (7,3 г, 39%. >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (промежуточное соединение 168, 7,2 г, 39%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. Данные для (3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она: ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , - 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,64 (дп,  $J=8,2, 6,3$  Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (дд,  $J=12,7, 6,0$  Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,86 (дд,  $J=12,7, 8,2$  Гц, 1H), 1,31 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).  $[\alpha]_D^{25} = 83,5^\circ$  (с=0,93 в MeOH).

Промежуточное соединение 168. (3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного на стадии F промежуточного соединения 167, с получением (3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (7,2 г, 39%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , - 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,64 (дп,  $J=8,2, 6,3$  Гц, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (дд,  $J=12,7, 6,0$  Гц, 1H), 2,55 (с, 1H), 1,86 (дд,  $J=12,7, 8,2$  Гц, 1H), 1,31 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).  $[\alpha]_D^{25} = -79,4^\circ$  (с=1,00 в MeOH).

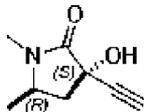
Промежуточное соединение 169: (3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали разделением смеси В, как описано для промежуточного соединения 167. Смесь В, (3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он и (3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он (2,3 г), разделяли хиральной СЖХ (CHIRALPAKIG, 5 мкм, 5  $\times$  25 см, подвижная фаза А:  $CO_2$  84%; подвижная фаза В: EtOH (2 мМ  $NH_3$ -MeOH) 16%) с получением (3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (0,5 г, 2,7%,

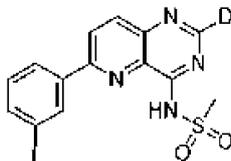
>97% э.и.) в виде желтого твердого вещества и (3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она. Данные для (3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (промежуточное соединение 170, 0,4 г, 2,2%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , - 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,65 (дкд,  $J=8,0, 6,5, 3,6$  Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,63 (с, 1H), 2,52 (дд,  $J=13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,24 (дд,  $J=13,3, 3,6$  Гц, 1H), 1,36 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 170: (3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



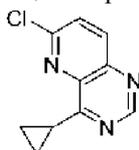
Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 169, с получением (3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (0,4 г, 2,2%, >97% э.и.) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , - 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,65 (дкд,  $J=8,0, 6,5, 3,6$  Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,63 (с, 1H), 2,52 (дд,  $J=13,3, 7,9$  Гц, 1H), 2,24 (дд,  $J=13,3, 3,6$  Гц, 1H), 1,36 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 171: N-(6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид.



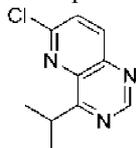
Во флакон, содержащий NaH (72,0 мг, 1,79 ммоль, 60% в минеральном масле), добавляли сухой DMF (6 мл) и промежуточное соединение 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин (400 мг, 1,15 ммоль) в 7 мл DMF при комн. темп. Через 20 мин по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,72 ммоль) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение 28 ч. После этого смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (100% DCM с повышением до 5% MeOH-DCM) с получением N-(6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамида (60 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{10}DIN_4O_2S$ , - 426,97; полученное  $m/z$  - 428,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ , содержит 5 капель  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,72 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,26 (дд,  $J=17,6, 8,3$  Гц, 2H), 7,86 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 3,00 (с, 1H).

Промежуточное соединение 172: 6-хлор-4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин.



Бромид циклопропилмагния (2,00 мл, 1,00 ммоль, 0,50 М раствор в ТГФ) добавляли по каплям к смеси 4,6-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (200 мг, 1,00 ммоль), трис(((Z)-4-оксопент-2-ен-2-ил)окси)железа (21,0 мг, 0,06 ммоль) и ТГФ (5 мл), который был охлажден до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали хлоридом метилена (20 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston Prime C18, 150×30 мм, 5 мкм (элюент: от 50% до 80% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,04%  $NH_3 \cdot H_2O$  + 10 mM  $NH_4HCO_3$ ) с получением 6-хлор-4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидина (50 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_8ClN_3$ , - 205,0; полученное  $m/z$  - 206,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,12 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,76 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 3,49 (дд,  $J=4,3, 8,5$  Гц, 1H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,40-1,32 (м, 2H).

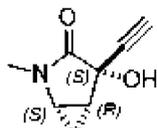
Промежуточное соединение 173: 6-хлор-4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин.



i-PrMgCl (0,6 мл, 1,2 ммоль, 2,0 М в ТГФ) добавляли к раствору трис(((Z)-4-оксопент-2-ен-2-ил)окси)железа (21 мг, 0,059 ммоль) и ТГФ (3 мл), который был охлажден до -70°C (сухой лед/ацетон). Полученную смесь перемешивали при -70°C в течение 0,5 ч, а затем обрабатывали раствором 4,6-

дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин (0,2 г, 1,0 ммоль) и ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. Затем смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и экстрагировали с использованием этилацетата (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 20:1 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта 6-хлор-4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидина (80 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$ , - 207,1; полученное  $m/z$  - 208,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Промежуточное соединение 174: (1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



Стадия А: 2-хлор-N-циклопропил-N-метилацетамид. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли МТВЕ (1000 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (1000 мл) и гидрохлорид N-метилциклопропанамина (200 г, 1,86 моль). После охлаждения до 10-15°C  $\text{K}_2\text{CO}_3$  по частям добавляли (642,3 г, 4,65 моль) в атмосфере  $\text{N}_2$  при той же температуре. Полученную смесь нагревали по каплям до 25°C, затем по каплям добавляли хлорацетилхлорид (231 г, 2,01 моль) при той же температуре. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. После разделения фаз водную фазу экстрагировали МТВЕ (2000 мл  $\times$  2). Объединенные органические фаз концентрировали досуха. Остаток дополнительно очищали вакуумной перегонкой с получением 2-хлор-N-циклопропил-N-метилацетамида (240 г, 82%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,34 (с, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,81-2,78 (м, 1H), 0,93-0,78 (м, 4H).

Стадия В: 2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 1 л, оснащенную магнитной мешалкой, добавляли толуол (600 мл),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (26,0 г, 0,03 моль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (56,2 г, 0,05 моль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (24,8 г, 0,41 моль) при 25°C в атмосфере  $\text{N}_2$ . После нагревания до 100°C 2-хлор-N-циклопропил-N-метилацетамид (20,0 г, 0,14 моль) добавляли по каплям в атмосфере  $\text{N}_2$ . Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 25°C, фильтровали через слюй диатомиита и промывали толуолом. Фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части растворителя. Остаток дополнительно очищали вакуумной перегонкой с получением 2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она в виде желтого масла (11 г, 58% мас./мас., анализ с помощью Q-ЯМР, чистота: 59,1% путем ГХ, выход: 26%, основная примесь представляла собой N-циклопропил-N-метилацетамид).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,99-2,96 (ддт,  $J=7,0, 4,9, 1,8$  Гц, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,74 (дд,  $J=17,9, 7,3$  Гц, 1H), 2,33 (д,  $J=17,9$  Гц, 1H), 1,45 (дтдд,  $J=8,3, 7,3, 4,7, 0,9$  Гц, 1H), 0,82 (ддд,  $J=8,4, 5,9, 5,0$  Гц, 1H), 0,27 (ддд,  $J=5,8, 4,8, 2,1$  Гц, 1H).

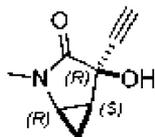
Стадия С: 2-метил-4,4-бис(метилтио)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли ТГФ (3000 мл) и 2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он (60,0 г, 58% мас./мас., 0,54 моль). После охлаждения от -40 до -30°C по каплям добавляли LDA (810 мл, 1,62 моль, 2,0 М в ТГФ) в атмосфере  $\text{N}_2$  при той же температуре. Полученную смесь перемешивали при температуре от -40 до -30°C в течение 1 ч с последующим добавлением S-метилметансульфонотиоат (204 г, 1,62 моль). После перемешивания от -40 до -30°C в течение 1 часа реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при 0-20°C. После разделения фаз водную фазу экстрагировали с использованием  $\text{EtOAc}$  (400 мл  $\times$  3). Объединенные органические фаз концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 2:1, этилацетат/петролейный эфир) с получением двух партий 2-метил-4,4-бис(метилтио)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она в виде светло-коричневого масла (первая партия: 77,8 г, 52,5% мас./мас.; Вторая партия: 17,5 г, 76,0% мас./мас., выход: 85%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$ , - 203,0; полученное  $m/z$ , 156,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,18 (ддд,  $J=7,2, 4,9, 2,5$  Гц, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 1,67 (ддд,  $J=8,5, 6,9, 4,7$  Гц, 1H), 1,00 (ддд,  $J=8,5, 6,2, 4,9$  Гц, 1H), 0,79 (ддд,  $J=6,1, 4,7, 2,5$  Гц, 1H).

Стадия D: 2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,4-дион. В четырехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли ацетонитрил (1360 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (136 мл) и 2-метил-4,4-бис(метилтио)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он (24,8 г, 54,7% мас./мас., 66,7 ммоль). Полученную смесь охлаждали до -5-0°C, затем добавляли  $(\text{CF}_3\text{COO})_2$  (57,5 г, 2,0 экв.) по частям при -5-0°C. После перемешивания при -5-0°C в течение 2 ч реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  при 0-20°C. После удаления большей части ацетонитрила концентрацией в вакууме полученный раствор экстрагировали с помощью  $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3=1:3$  (100 мл  $\times$  15). Объединенные органические фаз концентрировали досуха. Остаток суспендировали этилацетатом (150 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета (8,0 г, 96%). ЖХ-МС (ИЭР,  $m/z$ ): масса, рассчитанная для  $\text{C}_6\text{H}_7\text{NO}_2$ , - 125,0; полученное  $m/z$ , 126,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

3,70 (ддд, J=5,3, 4,5, 2,7 Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,33 (ддд, J=9,7, 5,3, 4,4 Гц, 1H), 1,61 (ддд, J=9,9, 5,8, 4,4 Гц, 1H), 1,53 (ддд, J=5,8, 4,4, 2,7 Гц, 1H).

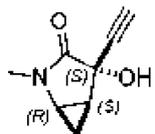
Стадия Е: 4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную верхней мешалкой, добавляли бромид этинилмагния (1391 мл, 695,3 ммоль, 0,5 М в ТГФ). После охлаждения до  $-78^{\circ}\text{C}$  раствор 2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3,4-диона (29,00 г, 231,8 ммоль) в ТГФ (725 мл) по каплям добавляли в атмосфере  $\text{N}_2$  при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем постепенно нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  с последующим гашением водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при  $0-20^{\circ}\text{C}$ . После разделения фаз экстрагировали водную фазу экстрагировали  $i\text{-PrOH}/\text{CHCl}_3=1:3$  (300 мл  $\times$  3). Объединенные органические фазы концентрировали досуха. Остаток очищали от FCC (градиент от 10:1 до 1:2, этилацетат/петролейный эфир) с получением смеси С, смесь (1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она и (1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (15,6 г) и смеси D, смесь (1R,4S,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она и (1S,4R,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (3,4 г). Смесь С дополнительно очищали хиральной СЖХ (Chiralpak AD-H,  $30 \times 250$  мм, 5 мкм, подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ ; подвижная фаза В:  $\text{MeOH}$  (2 mM  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ )) с получением (1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (7,3 г, 21%,  $>97\%$  э.и.) в виде белого твердого вещества и (1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (промежуточное соединение 175, 7,3 г, 21%,  $>97\%$  э.и.) в виде белого твердого вещества. Данные для (1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она: ЖХ-МС (ИЭР, m/z): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 151,0; полученное m/z, 152,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,37 (с, 1H), 3,16 (ддд, J=7,0, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,07 (ддд, J=8,6, 6,8, 4,8 Гц, 1H), 0,95 (ддд, J=8,6, 6,5, 4,7 Гц, 1H), 0,78 (ддд, J=6,5, 4,8, 2,5 Гц, 1H).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=66,4^{\circ}$  (с=1,02 в  $\text{EtOH}$ ).

Промежуточное соединение 175: (1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



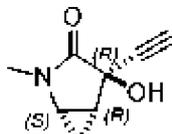
Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного для промежуточного соединения 174, с получением (1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (7,3 г, 21%,  $>97\%$  э.и.) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 151,0; полученное m/z, 152,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,37 (с, 1H), 3,16 (ддд, J=7,0, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,67 (с, 1H), 2,07 (ддд, J=8,6, 6,8, 4,8 Гц, 1H), 0,95 (ддд, J=8,6, 6,5, 4,7 Гц, 1H), 0,78 (ддд, J=6,5, 4,8, 2,5 Гц, 1H).  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}=-65,6^{\circ}$  (с=1,08 в  $\text{EtOH}$ ).

Промежуточное соединение 176: (1R,4S,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она.



Указанное в заголовке соединение получали разделением смеси D, которая была выделена, как описано для промежуточного соединения 174. Разделение с использованием хиральной СЖХ (chiralpak AD-H,  $30 \times 250$  мм, 5 мкм, подвижная фаза А:  $\text{CO}_2$ ; подвижная фаза В:  $\text{MeOH}$  (2 mM  $\text{NH}_3$  в  $\text{MeOH}$ )) с получением (1R,4S,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (1,4 г, 4%,  $>97\%$  э.и.) в виде белого твердого вещества и (1S,4R,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (промежуточное соединение 177, 1,4 г, 4%,  $>97\%$  э.и.) в виде белого твердого вещества. Данные для (1R,4S,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она: ЖХ-МС (ИЭР, m/z): масса, рассчитанная для  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$ , - 151,0; полученное m/z, 152,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,69-3,57 (м, 1H), 3,11 (ддд, J=7,0, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,56 (с, 1H), 1,97 (ддд, J=9,1, 6,7, 4,9 Гц, 1H), 1,09 (ддд, J=9,1, 6,6, 4,8 Гц, 1H), 0,67 (ддд, J=6,6, 4,9, 2,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 177: (1S,4R,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного

для промежуточного соединения 176, с получением (1S,4R,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (1,4 г, 4%, >97% э.и.) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>2</sub>, - 151,0; полученное m/z, 152,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,69-3,57 (м, 1H), 3,11 (ддд, J=7,0, 4,9, 2,4 Гц, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,56 (с, 1H), 1,97 (ддд, J=9,1, 6,7, 4,9 Гц, 1H), 1,09 (ддд, J=9,1, 6,6, 4,8 Гц 1H), 0,67 (ддд, J=6,6, 4,9, 2,4 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 178: 6-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин.



Стадия А: трет-бутил (6-хлор-2-формилпиридин-3-ил)карбамат. Метиллитий (6,4 мл, 10 ммоль, 1,6 М в гексане) добавляли по каплям к раствору трет-бутил (2-бром-6-хлорпиридин-3-ил)карбамата (3,0 г, 9,8 ммоль) и ТГФ (25 мл), охлажденному до -72°C (сухой лед/EtOH) в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -72°C (сухой лед/EtOH) в течение 55 мин перед обработкой n-BuLi (4,29 мл, 10,7 ммоль, 2,5 М в гексане). Полученную смесь перемешивали при -55°C (сухой лед/EtOH) в течение 1 ч, обрабатывали DMF (1,21 мл, 15,6 ммоль), а затем перемешивали при -45°C (сухой лед/EtOH) в течение 0,5 ч. Затем смесь выливали в H<sub>2</sub>O (50 мл) и HOAc (8 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 5:1, градиент петролейного эфира/этилацетата) с получением трет-бутил (6-хлор-2-формилпиридин-3-ил)карбамата (900 мг, 36%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,19 (уш с, 1H), 9,99 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,0 Гц, 1H), 1,54 (с, 9H).

Стадия В: Трет-бутил (6-хлор-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамат. Тетрабутиламмония фторид (6,62 мл, 6,62 ммоль, 1,0 М в ТГФ) добавляли по каплям к раствору трет-бутил (6-хлор-2-формилпиридин-3-ил)карбамата (850 мг, 3,31 ммоль), триметил(трифторметил)силан (4,71 г, 33,1 ммоль) и ТГФ (20 мл), который охлаждали до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. После этого смесь вливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0:1 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил (6-хлор-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамата (870 мг, 79%) в виде белого твердого вещества.

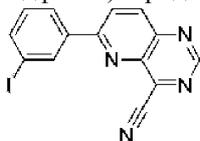
Стадия С: трет-бутил-(6-хлор-2-(2,2,2-трифторацетил)пиридин-3-ил)карбамат. 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3-(1H)-он (периодинан Десса-Мартина, 2,26 г, 5,33 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (6-хлор-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ил)карбамата (870 мг, 2,66 ммоль) и метиленхлорида (30 мл), охлажденного до 0°C (лед/вода). Смесь перемешивали в течение 2 ч с постепенным нагреванием до к.т. Затем добавляли метиленхлорид (50 мл), насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и насыщенный водный раствор Na<sub>2</sub>C<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5 мл) и смесь перемешивали в течение 3 мин. Две фазы разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил (6-хлор-2-(2,2,2-трифторацетил)пиридин-3-ил)карбамата (750 мг, 66%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,02 (уш. с, 1H), 8,98 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=9,3 Гц, 1H), 1,61 (с, 9H).

Стадия D: 1-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-он. Трет-бутил (6-хлор-2-(2,2,2-трифторацетил)пиридин-3-ил)карбамат (740 мг, 2,28 ммоль), TFA (3 мл) и ДХМ (12 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 50 мл. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха, повторно растворяли в этилацетате (40 мл), промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0:1 до 3:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 1-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтан-1-она (510 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия Е: 6-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин. 1-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)-2,2,2-трифторэтанон (510 мг, 2,27 ммоль) добавляли к смеси ацетата аммония (875 мг, 11,4 ммоль) и триэтоксиметана (5 мл) в пробирку для микроволнового излучения объемом 5 мл. Полученную смесь подвергали микроволновому облучению при 140°C в течение 1 ч. После того как реакционную смесь охлаждали до к. т., ее концентрировали досуха, суспендировали в воде (30 мл), и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 5:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидина (190 мг, 36%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,66 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 179: 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил.



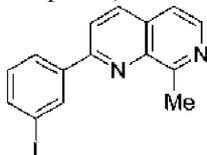
Стадия А: 6-(3-аминофенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол. 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (1,0 г, 6,0 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (1,2 г, 5,5 ммоль) добавляли к раствору K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 г, 14 ммоль), 1,4-диоксана (60 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,6 г, 0,6 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем нагревали при 105°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат, затем градиент 1:0 до 5:1 этилацетат: метанол) с получением 6-(3-аминофенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (670 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O 238,1, полученное m/z 239,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол. 6-(3-аминофенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (670 мг, 2,81 ммоль) и HCl (20 мл, 37 масс. %) добавляли в круглодонную колбу объемом 250 мл. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до 0°C и обрабатывали раствором NaNO<sub>2</sub> (291 мг, 4,22 ммоль) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин перед обработкой раствором йодида калия (4,67 г, 28,1 ммоль) и водой (28 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч с постепенным нагреванием до комн. темп. Полученную смесь нейтрализовали NaOH (1 М в H<sub>2</sub>O) и экстрагировали этилацетатом (80 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 20:1 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ол (500 мг, 51%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>IN<sub>3</sub>O 349,0; получено m/z 350,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С: 4-хлор-6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин. Оксалилхлорид (1,82 мл, 21,5 ммоль) добавляли по каплям к смеси 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ола (250 мг, 0,72 ммоль), DMF (0,2 мл) и метиленхлорида (6 мл). Полученную смесь нагревали при 40°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали досуха с получением 4-хлор-6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидина (280 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>4</sub> 357,97, полученное m/z 359,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D: 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил. Цианид тетрабутиламмония (409 мг, 1,52 ммоль) добавляли к раствору 4-хлор-6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидина (280 мг), DABCO (256 мг, 2,28 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (15 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь гасили H<sub>2</sub>O (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 20:1 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрила (80 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>4</sub>, 358,0 полученное m/z 359,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 180: 2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридин.



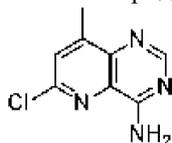
Стадия А: (3-амино-2-метилпиридин-4-ил)метанол. Алюминий(III) гидрид лития (0,82 г, 21,7 ммоль) добавляли к раствору метил-3-амино-2-метилизоникотината (3,00 г, 18,0 ммоль) и ТГФ (30 мл), который был охлажден до -20°C (этанол/сухой лед). Полученную смесь перемешивали при 0°C (лед/вода) в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили этилацетатом (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл) и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (3-амино-2-метилпиридин-4-ил)метанола (3,0 г) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O, 138,1 m/z полученное 139,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 3-амино-2-метилизоникотинальдегид. 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензодоксол-3-(1H)-он (периодинан Десса-Мартина, 13,8 г, 32,6 ммоль) добавляли к раствору (3-амино-2-метилпиридин-4-ил)метанола (3,0 г, 21,7 ммоль) и метиленхлорида (50 мл), который был охлажден до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха с получением 3-амино-2-метилизоникотинальдегида (1,5 г,

неочищенный) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_8N_2O$ , 136,1, полученное  $m/z$  137,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридин. 1-(3-йодфенил)этанон (2,71 г, 11,0 ммоль) добавляли к смеси 3-амино-2-метилизоникотинальдегида (1,5 г, 11,0 ммоль, неочищенный), гидроксида калия (0,74 г, 13,2 ммоль) и этанола (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:3, петролейный эфир/этилэтанол) с получением 2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридина (170 мг, 3,8%) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{11}IN_2$ , 346,0  $m/z$  полученное 347,0  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 181. 6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.

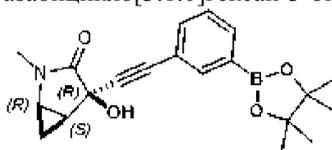


Стадия А: 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрил. N-бромсукцинимид (3,4 г, 19 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-6-хлорпиколинонитрила (2,7 г, 18 ммоль) и DMF (50 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., обрабатывали насыщенным водным раствором  $Na_2SO_3$  (100 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 30%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_3BrClN_3$  230,9, полученное  $m/z$  233,7  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрил. 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрил (1,2 г, 5,2 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинан (0,79 мл, 5,7 ммоль),  $K_2CO_3$  (13 мл, 26 ммоль, 2,0 М в воде) и 1,4-диоксан (30 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II), комплексом с дихлорметаном (422 мг, 0,52 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., разбавляли  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 5:1 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрила (600 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_6ClN_3$  167,0; полученное  $m/z$  168,1  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрил (1,05 г, 6,27 ммоль), формамидаид ацетат (5,22 г, 50,1 ммоль),  $K_3PO_4$  (13,3 г, 62,7 ммоль) и 1,4-диоксан (30 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., разбавляли  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (1,0 г, 82%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_7ClN_4$  194,0, полученное  $m/z$  195,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 182: (1R,4R,5S)-4-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.

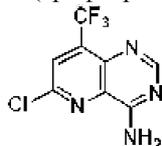


Стадия А: (1R,4R,5S)-4-((3-бромфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. Промежуточное соединение 175[(1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (500 мг, 3,31 ммоль)], 1-бром-3-йодбензола (1,03 г, 3,64 ммоль), триэтиламина (2,20 мл, 16,6 ммоль) и DMF (6 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 50 мл. Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (232 мг, 0,33 ммоль) и CuI (126 мг, 0,66 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем нагревали при 40°C в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением (1R,4R,5S)-4-((3-бромфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (800 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_{12}BrNO_2$  305,0,

полученное  $m/z$  305,9  $[M+H]^+$ .

Стадия В: (1R,4R,5S)-4-гидрокси-2-метил-4-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он. (1R,4R,5S)-4-((3-бромфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он (700 мг, 2,29 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,16 г, 4,57 ммоль), КОАс (673 мг, 6,86 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (167 мг, 0,23 ммоль), и 1,4-диоксан (15 мл) объединяли в микроволновой пробирке. Полученную смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 1 ч. После того как реакцию смесь охлаждали до к. т., суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (50 мл × 2). Фильтрат концентрировали досуха с получением (1R,4R,5S)-4-гидрокси-2-метил-4-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (2,5 г) в виде черного твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{24}BNO_4$  353,2, полученное  $m/z$  354,1  $[M+H]^+$ .

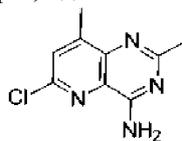
Промежуточное соединение 183: 6-хлор-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: 3-амино-6-хлор-4-(трифторметил)пиколинонитрил. Смесь 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (1,00 г, 4,30 ммоль), (1,10-фенантролин)(трифторметил)меди(I) (1,61 мг, 5,16 ммоль) и DMF (30 мл) барботировали Ag в течение 5 мин, затем полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., растирали с этилацетатом (200 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Полученный остаток очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 3-амино-6-хлор-4-(трифторметил)пиколинонитрила (200 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_3ClF_3N_3$ , 221,0  $m/z$  полученное 222,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 6-хлор-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. 3-амино-6-хлор-4-(трифторметил)пиколинонитрил (200 мг, 0,90 ммоль), формимидамид ацетат (0,752 г, 7,22 ммоль),  $K_3PO_4$  (1,916 г, 9,027 ммоль) и 1,4-диоксан (10 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к.т., разбавляли  $H_2O$  (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (75 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_4ClF_3N_4$ , 248,0, полученное  $m/z$  249,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,52 (с, 1H), 8,32 (уш. с, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,25 (уш. с, 1H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  -61,29 (с, 3F).

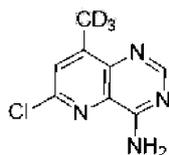
Промежуточное соединение 184: 6-хлор-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрил. Раствор 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (600 мг, 2,58 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (0,44 мл, 3,1 ммоль),  $K_2CO_3$  (6,4 мл, 2,0 М в  $H_2O$ , 13 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл) барботировали Ag в течение 5 мин [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), в смесь добавляли комплекс с дихлорметаном (211 мг, 0,258 ммоль). Затем полученную смесь барботировали Ag еще 5 мин и затем смесь подвергали микроволновому облучению при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь оставляли остывать до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрила (226 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_6ClN_3$  167,0; полученное  $m/z$  167,9  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 6-хлор-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. 3-амино-6-хлор-4-метилпиколинонитрил (310 мг, 1,85 ммоль), ацетимидамид гидрохлорид (525 мг, 5,55 ммоль),  $K_3PO_4$  (2,35 г, 11,1 ммоль) и ТГФ (25 мл) добавляли в круглодонную колбу объемом 100 мл. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 12 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (191 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_9ClN_4$  208,1, полученное  $m/z$  209,1  $[M+H]^+$ .

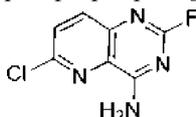
Промежуточное соединение 185: 6-хлор-8-(метил-d3)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



Стадия А: 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.  $K_3PO_4$  (3,66 г, 17,2 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (1,0 г, 4,3 ммоль), формамидин ацетата (900 мг, 8,65 ммоль) и 1,4-диоксана (12 мл). Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Затем смесь разбавляли водой (40 мл). Полученную суспензию фильтровали. Осадок на фильтре растирали в этилацетате (20 мл) при 75°C в течение 1 ч. Затем суспензию фильтровали, осадок на фильтре промывали этилацетатом (3 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина 950 мг, 85%) в виде желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,24 (уш. с, 1H), 8,11 (уш. с, 1H).

Стадия В: 6-хлор-8-(метил- $d_3$ )пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин. Раствор  $CD_3MgI$  (6,4 мл, 6,4 ммоль, 1,0 М в  $Et_2O$ ) добавляли к раствору трис(((*Z*)-4-оксепент-2-ен-2-ил)окси)железа (77 мг, 0,22 ммоль), 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (550 мг, 2,12 ммоль) и ТГФ (20 мл), охлажденному до 0°C (лед/вода). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 2,5 ч с постепенным нагреванием до к.т. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл  $\times$  4). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:3, петролейный эфир/этилацетат) с получением 6-хлор-8-(метил- $d_3$ )пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (270 мг, 63%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_4D_3ClN_4$  197,1, полученное  $m/z$  197,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,45 (с, 1H), 7,97 (уш. с, 1H), 7,84 (уш. с, 1H), 7,78 (с, 1H).

Промежуточное соединение 186: 6-хлор-2-фторпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.



Стадия А: 6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин. В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли метанолат натрия (5,3 г, 98 ммоль) и этанол (300 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли 3-амино-6-хлорпиколинонитрил (5,0 г, 33 ммоль) и гидрохлорид гуанидина (6,2 г, 65 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растворяли в  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 1:0 до 92:8, этилацетат/MeOH) с получением 6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамина (4,0 г, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_6ClN_5$  195,0; полученное  $m/z$  196,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 6-хлор-2-фторпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин. 6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-2,4-диамин (500 мг, 2,56 ммоль) и  $NF \cdot$  пиридин (7,0 мл,  $NF$ : пиридин=7:3 масс./масс.) добавляли в политетрафторэтиленовый флакон объемом 50 мл и смесь охлаждали до 0°C (лед/вода). По каплям добавляли нитрит натрия (529 мг, 7,67 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  до  $pH=7$  и экстрагировали этилацетатом (40 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 10:1, этилацетат/MeOH) с получением 6-хлор-2-фторпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (50 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_4ClFN_4$  198,0; полученное  $m/z$  199,0  $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,66 (уш. с, 1H), 8,53 (уш. с, 1H), 8,09-8,04 (м,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,91-7,86 (м,  $J=8,8$  Гц, 1H).

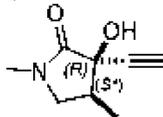
Промежуточное соединение 187: 6-хлор-8-(дифторметил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.



Трифторуксусную кислоту (123  $\mu$ л, 1,66 ммоль) добавляли к смеси 6-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амина (300 мг, 1,66 ммоль), дифторметансульфината цинка (DFMS) (982 мг, 3,32 ммоль) и дихлорметана (6 мл) при к.т., затем медленно добавляли трет-бутилгидропероксид (70% раствор в воде, 683  $\mu$ л, 4,99 ммоль) при интенсивном перемешивании. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч.

Затем смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Venusil ASB фенил 150×30 мм, колонка 5 мкм (элюент: от 30% до 60% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% HCl) с получением 6-хлор-8-(дифторметил)пиродо[3,2-d]пиримидин-4-амина (50 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, 230,0 m/z получено 231,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,60-7,30 (м, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ - 119,83 (с, 2F).

Промежуточное соединение 188: (3R,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



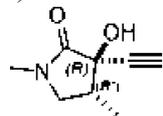
Стадия А: трет-бутил 2-оксо-4-(триэтилсилил)бут-3-иноат. Суспензию CuI (0,35 г, 1,84 ммоль) в ТГФ (175 мл) и триэтиламин (6,52 г, 64,4 ммоль) обрабатывали этинилтриэтилсианом (5,20 г, 37,1 ммоль) и трет-бутил 2-хлор-2-оксоацетатом (10,0 г, 60,8 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при к.т. добавляли воду (50 мл) и смесь перемешивали в течение 20 мин. Затем фазы разделяли и водный слой промывали этилацетатом (50 мл). Органические слои объединяли, концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (100% петролейный эфир) с получением трет-бутил 2-оксо-4-(триэтилсилил)бут-3-иноата (10,8 г) в виде масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57 (с, 9H), 1,04 (т, J=7,9 Гц, 9H), 0,8-0,62 (м, 6H).

Стадия В: трет-бутил 2-гидрокси-2-(1-оксопропан-2-ил)-4-(триэтилсилил)бут-3-иноат. Смесь трет-бутил 2-оксо-4-(триэтилсилил)бут-3-иноата (10 г, 37,3 ммоль), ТГФ (125 мл) и DL-пролина (0,26 г, 2,26 ммоль) охлаждали до 0°C и обрабатывали пропиональдегидом (8,6 г, 148 ммоль). Через 1 ч смесь нагревали до 45°C и выдерживали в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до к.т. и добавляли воду (60 мл). После перемешивания в течение 20 мин этилацетат (60 мл × 3) использовали для экстракции смеси. Объединенные органические слои концентрировали досуха и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Ultimate XB-C18 10 мкм, подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O+ 0,05%TFA; подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 500 мл/мин, обнаружение по УФ-поглощению при 210 нм и 254 нм) с получением трет-бутил 2-гидрокси-2-(1-оксопропан-2-ил)-4-(триэтилсилил)бут-3-иноата в виде смеси диастереомеров (56:44) (4,85 г, 40%) в виде масла, которое непригодно для хранения. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,00 (с, 0,44 H), 9,88 (с, 0,56 H), 2,92-2,79 (м, 1H), 1,52 (с, 3,96 H), 1,50 (с, 5,04 H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 1,68 H), 1,12 (д, J=7,0 Гц, 1,32 H), 1,01 (м, 9H), 0,64 (м, 6H).

Стадия С: 3-гидрокси-1,4-диметил-3-((триэтилсилил)этинил)пирролидин-2-он. Смесь трет-бутил 2-гидрокси-2-(1-оксопропан-2-ил)-4-(триэтилсилил)бут-3-иноата (9,0 г, 28 ммоль), MeNH<sub>2</sub> (21 мл, 41 ммоль, 2 N в MeOH) и 2-пиколин-борана (2,9 г, 28 ммоль) в метаноле (45 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Ultimate XB-C18 10 мкм, подвижная фаза А: H<sub>2</sub>O+ 0,05%TFA; подвижная фаза В: ACN, скорость потока: 500 мл/мин, обнаружение по УФ-поглощению при 210 нм и 254 нм) с получением 3-гидрокси-1,4-диметил-3-((триэтилсилил)этинил)пирролидин-2-она в виде смеси диастереомеров (1,4 г) в виде масла, которое непригодно для хранения. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>Si, 267,2; полученное m/z 268,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия D: 3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он. Смесь 3-гидрокси-1,4-диметил-3-((триэтилсилил)этинил)пирролидин-2-она (1,4 г, 5,2 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5 г, 11 ммоль) в метаноле (30 мл) перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0% до 50%, этилацетат/петролейный эфир) и препаративной хиральной СЖХ (Chiral Art Cellulose-SC 20 мм × 250 мм, 5 мкм, сверхкритический CO<sub>2</sub> с 30% IPA (2 mM аммиака в MeOH), обнаружение УФ-излучением при 220 нм), с получением (3R,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 188), (3R,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 189), (3S,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 190) и (3S,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 191). Стереохимическое назначение в 4-положении (4R\*или 4S\*) было назначено в каждом изомере. (3R,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он (90 мг, 24%, > 97% э.и.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>, 153,1; полученное m/z, 154,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,42 (уш. с, 1H), 3,29 (дд, J=9,7, 7,6 Гц, 1H), 3,00 (т, J=9,6 Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,61 (с, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 3H).

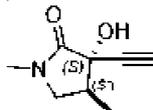
Промежуточное соединение 189: (3R,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного в промежуточном соединении 188 с получением (3R,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-

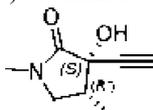
2-она (80 мг, 10%, > 97% э.и.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,51 (дд,  $J=9,7, 6,6$  Гц, 1H), 3,15 (уш. с, 1H), 2,99 (дд,  $J=9,7, 4,9$  Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 1,12 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 190: (3S,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



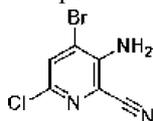
Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного в промежуточном соединении 188 с получением (3S,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (150 мг, 19%, > 97% э.и.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,51 (дд,  $J=9,7, 6,6$  Гц, 1H), 3,15 (уш. с, 1H), 2,99 (дд,  $J=9,7, 4,9$  Гц, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,54 (с, 1H), 1,12 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 191: (3S,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием хирального разделения, описанного в промежуточном соединении 188 с получением (3S,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (80 мг, 10%, > 97% э.и.). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_{11}NO_2$ , 153,1; полученное  $m/z$ , 154,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3,42 (уш. с, 1H), 3,29 (дд,  $J=9,7, 7,6$  Гц, 1H), 3,00 (т,  $J=9,6$  Гц, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,61 (с, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,26 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Промежуточное соединение 192: 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрил.



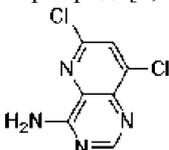
В колбу, содержащую 3-амино-6-хлорпиридин-2-карбонитрил (2,50 г, 16,3 ммоль), добавляли DMF (125 мл). К этому раствору добавляли N-бромсукцинимид (3,76 г, 21,2 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 90 мин при 90°C. После этого 75% DMF выпаривали и оставшуюся часть перемешивали водным раствором тиосульфата натрия (25 мл) при к.т. в течение 25 мин, затем дополнительно разбавляли водой (50 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Смесь затем экстрагировали с использованием EtOAc (75 мл  $\times$  5). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 50% этилацетата в ДХМ) с получением 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (2,8 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_6H_5BrClN_3$ , 230,9; полученное  $m/z$  231,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,60 (с, 1H), 4,93 (с, 2H).

Промежуточное соединение 193: 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



$K_3PO_4$  (1,1 г, 5,2 ммоль) добавляли к раствору 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (0,3 г, 1,3 ммоль) и формамидин ацетата (0,3 мг, 2,6 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Смесь нагревали при 90°C. Через 3 ч смесь концентрировали досуха и разбавляли водой (20 мл). Полученную суспензию фильтровали, фильтровальный осадок выделяли и растирали в этилацетате (10 мл) при 75°C. Через 2 ч суспензию фильтровали и промывали фильтровальный осадок этилацетатом (3 мл). Полученное твердое вещество очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 50% этилацетата в ДХМ) с получением 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрила (2,8 г, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_7H_4BrClN_4$ , 257,9; полученное  $m/z$  258,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,21 (уш. с, 1H), 8,08 (уш. с, 1H).

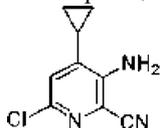
Промежуточное соединение 194: 6,8-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



В колбу поместили раствор 3-амино-4,6-дихлорпиколинонитрила (1,21 г, 6,34 ммоль),  $K_3PO_4$  (13,6 г,

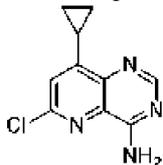
64,0 ммоль) и 1,4-диоксана (50 мл), затем формамидаид ацетат (3,87 г, 37,1 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Остаток разбавляли H<sub>2</sub>O (50 мл) и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Полученную смесь фильтровали, отфильтрованный осадок промывали водой (200 мл) и собирали твердое вещество. Полученное твердое вещество добавляли в ДХМ (50 мл) и смесь перемешивали при к.т. в течение 40 мин. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и высушивали с получением 6,8-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (1,35 г, 97,5%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>, 214,0; полученное m/z 215,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 5,95-5,48 (м, 2H).

Промежуточное соединение 195: 3-амино-6-хлор-4-циклопропилпиколинонитрил.



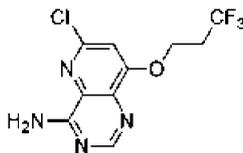
В микроволновой виае объемом 5 мл в атмосфере азота 3-амино-4-бром-6-хлорпиколинонитрил (0,15 г, 0,58 ммоль) растворяли в дегазированном толуоле (2,90 мл) и H<sub>2</sub>O (0,29 мл) и смесь затем дополнительно барботировали в атмосфере азота. К этому раствору добавляли циклопропилтрифторборат калия (0,13 г, 0,87 ммоль), карбонат цезия (0,57 г, 1,74 ммоль) и catacium Pd G4 (CAS № 2230788-67-5, 0,06 г, 0,09 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 24 ч. При 95°C под микроволновым облучением. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через диатомит, такой как Celite®, промывали ацетоном и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм, с градиентом от 0 до 100% MeCN/20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 22 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нм) с получением 3-амино-6-хлор-4-циклопропилпиколинонитрила (62 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>, 193,0; полученное m/z 194,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,07 (д, J=0,9 Гц, 1H), 1,80 (ттд, J=8,4, 5,3, 0,9 Гц, 1H), 1,13-1,05 (м, 2H), 0,76-0,68 (м, 2H).

Промежуточное соединение 196: 6-хлор-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



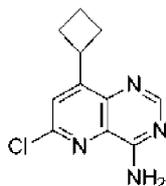
Во флаконе в атмосфере азота 3-амино-6-хлор-4-циклопропилпиколинонитрил (0,05 г, 0,25 ммоль) растворяли в ТГФ (2,53 мл). К этому раствору добавляли трехосновный фосфат калия (0,32 г, 1,52 ммоль) и формимидаид ацетат (0,08 г, 0,76 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до к.т. и выпаривали досуха. К полученному остатку добавляли H<sub>2</sub>O (5 мл) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин, затем снимали с нагрева и еще 20 мин перемешивали при к.т. Полученное твердое вещество фильтровали и промывали H<sub>2</sub>O (20 мл). Осадок высушивали в вакууме с получением 6-хлор-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (42 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>, - 220,1; полученное m/z, 221,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (с, 1H), 7,22 (д, J=0,5 Гц, 1H), 2,91 (тт, J=8,7, 5,2 Гц, 1H), 1,36-1,23 (м, 2H), 1,04-0,97 (м, 2H).

Промежуточное соединение 197: 6-хлор-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



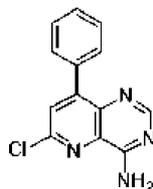
В колбу помещали 6-хлор-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (29,5 мг, 0,15 ммоль) из стадии А Примера 303, 3-бром-1,1,1-трифторпропан (39,8 мг, 0,23 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (147 мг, 0,45 ммоль) и CH<sub>3</sub>CN (1 мл). Смесь нагревали при 120 °С. Через 2 ч смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 5%, MeOH/ДХМ) с получением 6-хлор-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (16 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>CF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O, 292,0; полученное m/z 293,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 198. 6-хлор-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин.



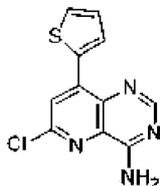
В колбу помещали 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (1,40 г, 7,75 ммоль), 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил циклобутанкарбоксилат (2,852 г, 11,63 ммоль) и DMSO (25 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридий(III) гексафторфосфатом (435 мг, 0,39 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин и обрабатывали TFA (2,30 мл, 31,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при облучении синим светодиодом (405 нм) при 25°C в течение 16 ч. Затем смесь выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и перемешивали при к.т. в течение 0,5 ч. Суспензию фильтровали, а отфильтрованный осадок промывали H<sub>2</sub>O (50 мл). Фильтрат нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH=7-8. Полученный осадок собирали фильтрацией и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 100×40 мм, колонка 3 мкм (элюент: 8% до 30% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,075% TFA) с получением 6-хлор-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (130 мг, 4,8%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,92-8,57 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 4,23-4,04 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,28-2,12 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 1H).

Промежуточное соединение 199: 6-хлор-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин в виде соли трифторуксусной кислоты.



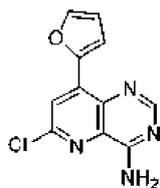
Во флаконе в атмосфере азота 8-бром-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (0,04 г, 0,11 ммоль) растворяли в дегазированном ТГФ (3,08 мл) и H<sub>2</sub>O (0,15 мл). Полученную смесь дополнительно барботировали в атмосфере азота. К этому раствору добавляли карбонат цезия (0,150 г, 0,031 ммоль), фенилтрифторборат калия (0,04 г, 0,23 ммоль), ацетат палладия(II) (3,00 мг, 0,02 ммоль) и трифенилфосфин (8,00 мг, 0,03 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали и перемешивали в течение 40 ч при 80°C. Полученную смесь охлаждали до к.т. и фильтровали через диатомит, такой как Celite®, промывали ацетоном и выпаривали досуха. Полученный остаток очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10 μм, 250×50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; V%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, по УФ-поглощению λ=220-254 нМ) с получением 6-хлор-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде соли трифторуксусной кислоты (50 мг, 82%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>4</sub>, 256,1; полученное m/z, 257,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 5H).

Промежуточное соединение 200: 6-хлор-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин в виде соли трифторуксусной кислоты.



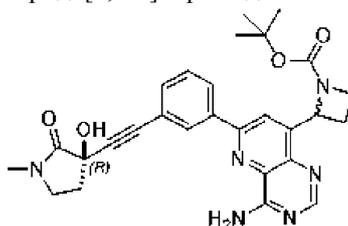
6-хлор-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин готовили в аналогичных условиях, описанных для Промежуточного соединения 199, с использованием тиофен-2-бороновой кислоты и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; V%: 10%-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением 6-хлор-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде соли трифторуксусной кислоты (30 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>S, 262,0; полученное m/z 263,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,25-8,21 (м, 1H), 8,10-8,07 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,26 (ддд, J=4,8, 3,8, 0,8 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 201: 6-хлор-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин в виде соли трифторуксусной кислоты.



6-хлор-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин готовили в аналогичных условиях, описанных в Промежуточном соединении 199, с использованием фуран-2-бороновой кислоты и выделили с использованием препаративной ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением 6-хлор-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин в виде соли трифторуксусной кислоты (18 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>O, 246,0; полученное *m/z* 247,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,94-7,91 (м, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 6,76 (дт, J=3,6, 1,9 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 202: трет-бутил 2-(4-амино-6-(3-(((R)-3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-8-ил-2-*d*)азетидин-1-карбоксилат.



Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в Примере 308, с использованием 1-(трет-бутил) 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) азетидин-1,2-дикарбоксилата с получением трет-бутил 2-(4-амино-6-(3-(((R)-3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-*d*]пиримидин-8-ил-2-*d*)азетидин-1-карбоксилата в виде смеси диастереомеров (115 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 515,2; полученное *m/z* 516,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,30 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,18 (к, J=8,3 Гц, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 3,50 (дд, J=7,4, 5,6 Гц, 2H), 2,95 (д, J=1,0 Гц, 3H), 2,93-2,90 (м, 1H), 2,61 (дт, J=13,1, 5,6 Гц, 1H), 2,35 (дт, J=13,0, 7,3 Гц, 1H), 2,25 (ддт, J=11,5, 9,3, 6,9 Гц, 1H), 1,50-1,36 (м, 9H).

Промежуточное соединение 203: 6-хлор-8-винилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин.



Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в Промежуточном соединении 199, с использованием винилтрифторбората калия с получением 6-хлор-8-винилпиридо[3,2-*d*]пиримидин-4-амин (24 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClN<sub>4</sub>, 206,0; полученное *m/z* 207,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=17,8, 11,2 Гц, 1H), 6,31 (д, J=17,8 Гц, 1H), 5,76 (д, J=11,2 Гц, 1H).

Промежуточное соединение 204: 2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-*d*]пиримидин-8-амин.



Стадия А: 2-метокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиримидин. Метоксид натрия (2,24 г, 13,2 ммоль, 32% в растворе MeOH) добавляли к раствору 2-хлор-3-нитро-5-(трифторметил)пиримидина (2,00 г, 8,23 ммоль) и MeOH (20 мл), который был охлажден до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали при 0-5°C в течение 10 мин, затем выливали на лед и экстрагировали этилацетатом (35 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-метокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиримидина (1,9 г, 97%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71-8,68 (м, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 4,21 (с, 3H).

Стадия В: 2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-амин. В колбу загружали 2-метокси-3-нитро-5-(трифторметил)пиридин (3,8 г, 17 ммоль), MeOH (30 мл) и влажный Pd/C (400 мг, 0,19 ммоль, 5 мас.%). Полученную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере H<sub>2</sub> (15 фунт/кв. дюйм, баллон). Через 1 ч смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали досуха с получением 2-метокси-5-(трифторметил) пиридин-3-амина (3,0 г, 91%) в виде бледно-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,70 (с, 1H), 7,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

Стадия С: трет-бутил (2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамат. Бис(триметилсилил)амид натрия (32,0 мл, 1 М в ТГФ, 32,0 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота к раствору 2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-амина (3,00 г, 15,6 ммоль) и безводного ТГФ (40 мл), охлажденного до 0°C (лед/вода). Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при к.т. перед добавлением по каплям раствора (Voc)<sub>2</sub>O (3,75 г, 17,2 ммоль) и безводного ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После этого к смеси добавляли насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (15:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением трет-бутил (2-метокси-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)карбамата (3,9 г, 85%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,74 (с, 1H), 8,33 (уш. с., 1H), 8,23 (с, 1H), 3,97 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Стадия D: трет-бутил (4-формил-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамат. В колбу в атмосфере азота, содержащую трет-бутил (2-метокси-5-(трифторметил) пиридин-3-ил)карбамат (3,8 г, 13 ммоль), TMEDA (4,3 мл, 29 ммоль) и безводный ТГФ (35 мл), добавляли n-BuLi (11 мл, 29 ммоль, 2,5 М в ТГФ) по каплям. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 2 ч и затем охлаждали до -78°C перед обработкой по каплям раствором DMF (2,85 г, 39,0 ммоль) и безводным ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч, а затем перемешивали в течение 14 ч с постепенным нагревом до к.т. перед выливанием в насыщенный водный NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (45 мл × 2). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным NH<sub>4</sub>Cl (50 мл × 2), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 15:1 до 8:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением неочищенного продукта, который растирали с петролейным эфиром (5 мл) и МТВЕ (5 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, осадок на фильтре промывали раствором петролейного эфира и МТВЭ (1:1, 5 мл) с получением трет-бутил (4-формил-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамата (2,0 г, 48%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 320,10, полученное m/z 321,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,07-10,00 (м, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия E: 3-амино-2-метокси-5-(трифторметил)изоникотинальдегид. Раствор TFA (2,00 мл, 27,4 ммоль) и безводный ДХМ (5 мл) медленно добавляли к раствору трет-бутил (4-формил-2-метокси-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)карбамат (1,00 г, 3,12 ммоль) и безводный дихлорметан (15 мл), который был охлажден до 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин перед нейтрализацией до pH=7 насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (35 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), соевым раствором (15 мл), сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (15:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением 3-амино-2-метокси-5-(трифторметил)изоникотинальдегида (600 мг, 87%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 220,05, полученное m/z 220,7 [M+H]<sup>+</sup>.

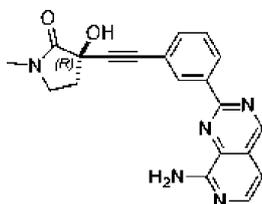
Стадия F: 2-(3-йодфенил)-8-метокси-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин. 3-амино-2-метокси-5-(трифторметил)изоникотинальдегид (600 мг, 2,72 ммоль), 3-йодбензиламин (1,91 г, 8,18 ммоль), 4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (117 мг, 0,68 ммоль) и о-ксилон (10 мл) добавляли в колбу. Полученную смесь нагревали при 120°C в течение 15 ч в атмосфере O<sub>2</sub> (15 фунт/кв. дюйм) перед охлаждением до к.т. Полученную суспензию фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью FCC (15:1, петролейный эфир: этилацетат) с получением 2-(3-йодфенил)-8-метокси-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидина (720 мг, 61%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,78-9,72 (м, 1H), 8,84-8,79 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 4,23 (с, 3H).

Стадия G: 8-хлор-2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин. В колбу загружали 2-(3-йодофенил)-8-метокси-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин (1,00 г, 2,32 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (15,0 мл, 163 ммоль). Смесь нагревали при 115°C. Через 5 ч смесь охлаждали до к.т. и выливали в H<sub>2</sub>O (100 мл) и pH доводили до 7-8 с помощью твердого K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 15:1, петролейный эфир/этилацетат) с получением

неочищенного 8-хлор-2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидина (520 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{14}H_6ClF_3IN_3$  434,92, полученное  $m/z$  436,0  $[M+H]^+$ .

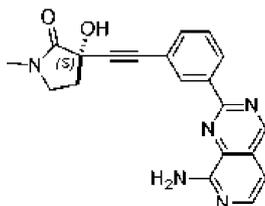
Стадия Н: 2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В колбу загружали 8-хлор-2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин (420 мг, 0,423 ммоль, 43,9% чистота),  $NH_3 \cdot H_2O$  (10 мл, чистота 25%) и 1,4-диоксан (10 мл). Смесь нагревали при 120°C. Через 10 ч смесь охлаждали до к.т. Эту процедуру повторяли и объединенные смеси выливали в  $H_2O$  (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (15 мл  $\times$  2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток растирали с раствором петролейного эфира и этилацетата (3:1, 10 мл). Полученное твердое вещество выделяли фильтрованием, осадок на фильтре промывали раствором петролейного эфира: этилацетата (3:1, 5 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением 2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (240 мг, 99%) в виде бледно-желтого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,57-9,47 (м, 1H), 9,13-9,04 (м, 1H), 8,72 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,53 (уш. с., 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (уш. с., 1H), 7,94 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H).

Пример 1: (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



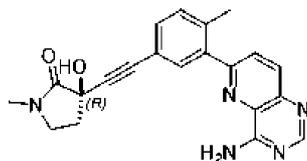
В круглодонную колбу объемом 500 мл в атмосфере азота помещали якорь магнитной мешалки, 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (15 г, 43 ммоль),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (3,0 г, 4,3 ммоль),  $CuI$  (0,9 г, 4,3 ммоль),  $DIPEA$  (11 г, 85 моль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (14 г, 99 ммоль) и ТГФ (300 мл). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до 20°C. Продукт выделяли фильтрованием, затем очищали с помощью FCC с получением (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (9,0 г, 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ , 359,14; полученное  $m/z$  360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 8,76-8,71 (м, 1H), 8,70-8,67 (м, 1H), 8,02 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,04 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H).

Пример 2: (S)-3-[2-[3-(8-Аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в Примере 1, с использованием 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он с получением (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ , 359,14; полученное  $m/z$  360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 8,76-8,71 (м, 1H), 8,70-8,67 (м, 1H), 8,02 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,04 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 1H).

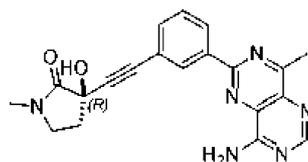
Пример 3: (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



В микроволновую вилу объемом 20 мл загружали 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (75,0 мг, 0,42 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (148 мг, 0,42 ммоль),  $K_3PO_4$  (264 мг, 1,24 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и

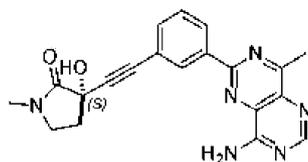
H<sub>2</sub>O (1 мл). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем обрабатывали [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (PdCl<sub>2</sub>(dtbpf)) (27,0 мг, 0,04 ммоль). Смесь барботировали аргоном в течение еще 5 мин и полученную смесь подвергали микроволновому облучению при 85°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до к.т. Полученную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические экстракты сушили безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток последовательно очищали с помощью FCC (градиент ДМСМ:MeOH=от 50:1 до 10:1) и препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD 10 мкм, 250 мм × 30 мм, элюент: от 45% до 45% (об./об.) сверхкритический CO<sub>2</sub> в EtOH и H<sub>2</sub>O с 0,1% NH<sub>3</sub>). Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (23,6 мг, 15%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 373,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,16 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,51 (д, J=1,7 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,69-2,58 (м, 1H), 2,51-2,39 (м, 1H), 2,31 (с, 3H).

Пример 4: (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



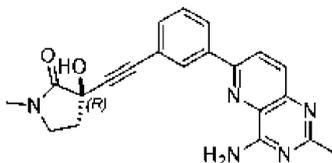
В микроволновой виае объемом 20 мл в атмосфере азота 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4d]пиримидин-4-амин (0,30 г, 1,53 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (0,65 г, 1,92 ммоль), мезилат[ди(1-адамантил)-n-бутилфосфин]-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (cataCXium® A Pd G3) (0,17 г, 0,23 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (0,52 г, 6,14 ммоль) суспендировали в дегазированной H<sub>2</sub>O (6,14 мл), дегазированном толуоле (10,2 мл) и дегазированном EtOH (5,11 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при к.т. и затем облучали в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 120°C. Затем смесь охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток последовательно очищали с помощью FCC (100% этилацетат в течение 7 мин; 0-20% MeOH/ДХМ в течение 10 мин) и затем препаративной ВЭЖХ (Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм, 50×250 мм; градиент, 90:10 до 0:100 вода:CH<sub>3</sub>CN в течение 25 мин; скорость потока 113 мл/мин; обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (266 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 374,15; полученное m/z 375,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66-8,60 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H).

Пример 5: (S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



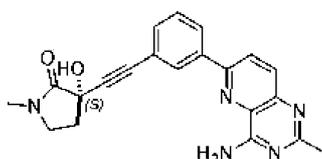
Указанное в заголовке соединение (24 мг, 9%) получали в аналогичных условиях, описанных в Примере 4, с использованием 6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амина и (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 374,15; полученное m/z 375,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,66-8,60 (м, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,42-2,34 (м, 1H), 2,19-2,05 (м, 1H).

Пример 6: (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



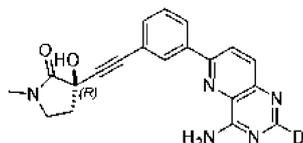
В круглодонную колбу объемом 50 мл, содержащую 6-хлор-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (460 мг, 2,36 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (920 мг, 2,70 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (260 мг, 0,22 ммоль), помещали 1,4-диоксан (35 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 мл, 2М в H<sub>2</sub>O), которые перед использованием дегазировали вместе с азотом в течение 20 мин. Колбу, содержащую полученную смесь, оснащали обратным холодильником и эвакуировали/продували азотом 3 раза перед нагреванием при 95°C. После 1,75 ч содержимое охлаждали до к. т., фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и слой промывали ТГФ (25 мл) и этилацетатом (25 мл). Фильтрат концентрировали на диатомите, таком как Celite®, (5 г) и очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 10% MeOH-ДХМ) с получением желтого твердого вещества, которое перекристаллизовали из MeOH и высушивали до получения (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (620 мг, 70%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (уш с, 1H), 8,31 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22-8,30 (м, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,40-2,27 (м, 1H).

Пример 7: (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



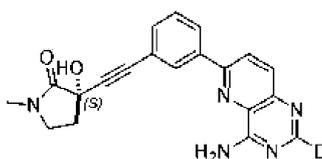
Указанное в заголовке соединение (88 мг, 85%) получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 6, с использованием (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,37 (уш с, 1H), 8,31 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22-8,30 (м, 1H), 8,04 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,40-2,27 (м, 1H).

Пример 8: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Во флакон объемом 20 мл, содержащий 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин (170 мг, 0,94 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (372 мг, 1,09 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (104 мг, 0,09 ммоль), помещали 1,4-диоксан (12 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 мл, 2М в H<sub>2</sub>O), которые перед использованием дегазировали вместе с аргоном в течение 25 мин. Флакон герметично закрывали, вакуумировали и продували азотом 3 раза и нагревали при 90°C в течение 2 ч, содержимое охлаждали до к.т., фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этилацетатом (25 мл) и ТГФ (25 мл). Фильтрат концентрировали на диатомите, таком как Celite®, (5 г) и очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 7% MeOH-ДХМ) с первоначальным получением (311 мг) в виде желтого твердого вещества. Полученный материал растворяли в CH<sub>3</sub>CN (10 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин и охлаждали до к.т. Полученное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали Et<sub>2</sub>O (20 мл) и высушивали с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (170 мг, 50%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>DN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 360,14. полученное m/z 361,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (уш с, 1H), 8,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,22-8,26 (м, 1H), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,44-7,58 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H).

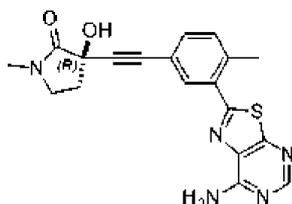
Пример 9: (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в Примере 8, с использованием (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она с использованием FCC для получения (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-

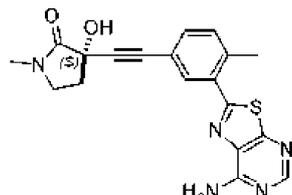
d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (9 мг, 9%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}DN_5O_2$ , 360,14. полученное  $m/z$  361,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,38 (уш с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,22-8,26 (м, 1H), 8,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,44-7,58 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H).

Пример 10: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



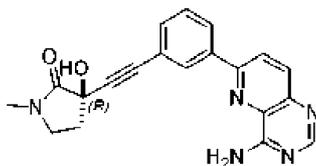
В круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную мешалкой с верхним приводом, в атмосфере азота загружали 2-(5-йод-2-метил-фенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин (45,0 г, 122 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (20,4 г, 147 ммоль), CuI (2,32 г, 12,2 ммоль),  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (17,1 г, 24,4 ммоль), DMF (450 мл) и DIEA (47,3 г, 366 ммоль). Полученную смесь нагревали до  $90^\circ C$  в течение 2 ч, затем охлаждали до к.т. с последующим разбавлением  $CH_3CN$  (1800 мл). Суспензию фильтровали и промывали  $CH_3CN$  (90 мл). Фильтрат концентрировали и очищали с помощью FCC (ДХМ:MeOH=от 50:1 до 20:1 с 1% TFA) с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (7,5 г, 16,2%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ , 379,1; полученное  $m/z$  380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,38 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H).

Пример 11: (S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение (50 мг, 53%) получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием 2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин и (S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ , 379,11; полученное  $m/z$  380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,38 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H).

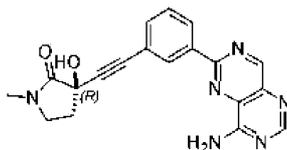
Пример 12: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Во флакон объемом 20 мл, содержащий 6-хлорпиридо[3,2-b]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,83 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (330 мг, 0,97 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (95,0 мг, 0,82 ммоль), помещали 1,4-диоксан (10 мл) и  $K_2CO_3$  (1,4 мл, 2М в  $H_2O$ ). Перед использованием смесь 1,4-диоксана и водного  $K_2CO_3$  дегазировали аргоном в течение 25 мин. Флакон герметично закрывали, вакуумировали и продували азотом 3 раза перед нагреванием до  $80^\circ C$ . Через 2 ч содержимое фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, который промывали ТГФ (25 мл) и этилацетатом (25 мл). Фильтрат концентрировали досуха, полученный остаток растворяли в ДХМ-ТГФ (1:1), загружали на диатомит, такой как Celite®, (4 г) и очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 10% MeOH-ДХМ) с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (247 мг, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ , 359,14; полученное  $m/z$  360,15  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,38 (уш с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,22-8,26 (м, 1H), 8,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,58-7,44 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H).

Пример 13: (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-

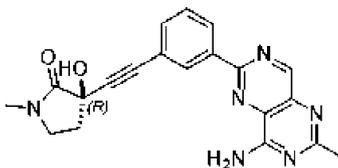
метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. В микроволновую виалу объемом 10 мл помещали 6-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)пиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин (300 мг, 0,66 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (102 мг, 0,77 ммоль), ТЕА (2 мл) и DMF (2 мл). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем обрабатывали дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладием(II) (85,0 мг, 0,07 ммоль) ( $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{cy})_3]_2$ ) и CuI (25 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и дополнительно добавляли (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (51,0 мг, 0,37 ммоль), дихлорбис(трициклогексилфосфин)палладий(II) (42,0 мг, 0,03 ммоль) и CuI (12 мг, 0,06 ммоль). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и слой промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (130 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4$  510,20, полученное  $m/z$  511,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В: (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. В круглодонную колбу объемом 10 мл помещали нитрат церия аммония (344 мг, 0,63 ммоль), (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (80,0 мг, 0,16 ммоль),  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин перед разбавлением насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1 мл) и экстракцией этилацетатом: метанолом (10:1, 10 мл  $\times$  5). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 5 мкм, 150 мм  $\times$  25 мм, элюент: от 13 до 43% (об./об.)  $\text{CH}_3\text{CN}$  и  $\text{H}_2\text{O}$  с 0,225%  $\text{HCOOH}$ ). Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ) с получением (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она в виде серого твердого вещества (16,6 мг, 25%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$ , 360,1; полученное  $m/z$  361,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9,40 (с, 1H), 8,68-8,63 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,26-8,09 (м, 2H), 7,61-7,54 (м, 2H), 6,16 (уш. с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,62-2,52 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 1H).

Пример 14: (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.

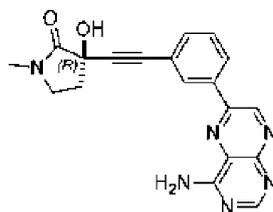


Стадия А: (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. В микроволновую виалу объемом 20 мл помещали 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-2-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин (Промежуточное соединение 25, 200 мг, 0,578 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (217 мг, 0,64 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (368 мг, 1,73 ммоль), 1,4-диоксан (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). Полученную смесь барботировали азотом в течение 5 мин, а затем обрабатывали [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (41,0 мг, 0,06 ммоль). Смесь барботировали азотом еще 5 мин, а затем полученную смесь подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1) с получением (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (120 мг) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4$  524,22, полученное  $m/z$  525,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия В: (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-

1-метилпирролидин-2-он. В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (110 мг, 0,21 ммоль), ДХМ (10 мл), H<sub>2</sub>O (2 мл) и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) (57 мг, 0,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, после чего выливали ее в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (50 мл) и экстрагировали с использованием ДХМ (50 мл × 3). Объединенные органические экстракты промывали H<sub>2</sub>O (30 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали последовательным FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1, затем ДХМ:MeOH=от 1:0 до 10:1) и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston Prime C18, колонка 150 мм × 30 мм × 5 мкм (элюент: от 20% до 50% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub>+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нм) с получением (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (31,5 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 374,15, полученное m/z 375,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,32 (с, 1H), 8,69-8,63 (м, 2H), 8,46 (уш с, 1H), 8,25 (уш с, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,39-3,37 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).

Пример 15: (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегид. В круглодонную колбу объемом 10 мл добавляли 3-бромфенацилбромид (5,6 г, 20 ммоль), DMSO (1,4 мл) и воду (0,7 мл). Затем смесь нагревали до 50°C в течение 2,5 ч. Полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегида. Полученное бледно-желтое твердое вещество, 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегид, (4,2 г, 99%) использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

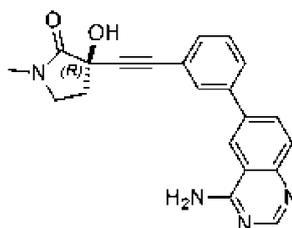
Стадия В: 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегидоксим. В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегид (4,2 г, 20 ммоль), ТГФ (40 мл) и гидроксилламин HCl (1,4 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (градиент этилацетат:гептан=от 0 до 100%) с получением 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегидоксима (2,7 г, 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>2</sub>, 226,96; полученное m/z 228,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С: 6-(3-бромфенил)птеридин-4-амин. В плотно закрывающийся флакон помещали пиримидин-4,5,6-триамин (549 мг, 4,40 ммоль) и HCl (8,80 мл, 11,0 ммоль, 1,25 М в этаноле). Полученную суспензию предварительно нагревали до 70°C, после этого по каплям добавляли раствор 2-(3-бромфенил)-2-оксоацетальдегидоксима (1,00 г, 4,40 ммоль) в EtOH (11 мл). Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и добавляли NH<sub>4</sub>OH (1 мл, 28% водный раствор) при перемешивании. Через 30 мин добавляли воду (50 мл) и полученное твердое вещество собирали фильтрованием. Твердое вещество промывали водой (25 мл) и затем сушили в глубоком вакууме. Полученное твердое вещество растирали с этилацетатом (15 мл) и MeOH (2 мл) и собирали вакуумной фильтрацией с получением 6-(3-бромфенил)птеридин-4-амин (516 мг, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>BrN<sub>5</sub>, 301,00; полученное m/z, 302,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,76 (с, 1H), 8,79 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,68 (уш с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,52-8,46 (м, 1H), 8,38 (уш с, 1H), 7,74 (каж ·, J=8,0, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,9 Гц, 1H).

Стадия D: (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. В плотно закрывающийся флакон объемом 10 мл помещали 6-(3-бромфенил)птеридин-4-амин (71,0 мг, 0,24 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (50,0 мг, 0,35 ммоль), CuI (4,5 мг, 0,024 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (16,5 мг, 0,02 ммоль). Сосуд вакуумировали и три раза заполняли аргоном. Затем флакон наполняли дегазированным безводным DMF (2 мл) и DIEA (122 мкл, 0,71 ммоль). Затем сосуд помещали в нагревательный блок при 90°C в течение 1 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент MeOH в ДХМ от 0 до 10%) с получением твердого вещества, которое растирали с MeCN (5 мл), с получением (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (31 мг, 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 360,13; полученное m/z 361,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,62 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 3,54-3,43 (м,

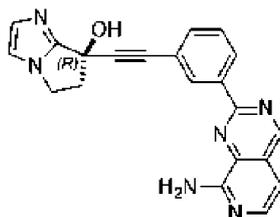
2H), 2,94 (с, 3H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H).

Пример 16: (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



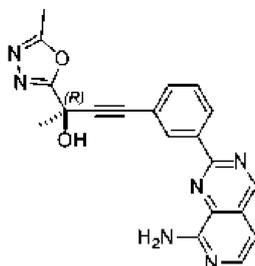
В микроволновую вialу объемом 20 мл помещали 6-бромхиназолин-4-амин (150 мг, 0,67 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (297 мг, 0,87 ммоль), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,3 мл, 2М в H<sub>2</sub>O) и ТГФ (6,7 мл). Полученную реакционную смесь продували азотом в течение 10 мин и добавляли 1,1'-бис[ди-*t*-бутилфосфино]ферроцен]палладий (8 мг, 0,013 ммоль). Затем флакон герметично закрывали и нагревали до 50°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge OBD C18 5 мкм, колонка 50×100 мм, с градиентом от 0 до 95% ACN/20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 16 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (92 мг, 38%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,1; полученное m/z 359,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,60 (с, 1H), 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,70-7,65 (м, 2H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,34-7,23 (м, 3H, 6,22 (с, 2H), 3,46-3,32 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,40-2,31 (м, 2H).

Пример 17: (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



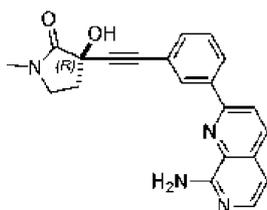
Указанное в заголовке соединение (51 мг, 48%) получали в аналогичных условиях, описанных в примере 1, с использованием 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола в ТГФ. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O, 368,4; полученное m/z 369,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,63 (с, 1H), 8,00-7,93 (м, 1H), 7,84 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,84 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,76-6,66 (м, 1H), 6,34 (д, J=7,1 Гц, 2H), 6,27 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,54-3,22 (м, 2H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,24-1,94 (м, 1H).

Пример 18: (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



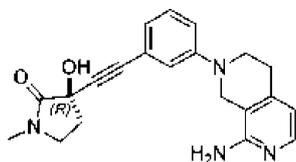
Указанное в заголовке соединение (46 мг, 36%) получали в аналогичных условиях, описанных в примере 1, с использованием 2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и (R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 372,4; полученное m/z 373,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,31 (с, 1H), 8,61-8,57 (м, 1H), 8,56-8,50 (м, 1H), 8,10 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,00 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,19 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,12 (с, 3H).

Пример 19: (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



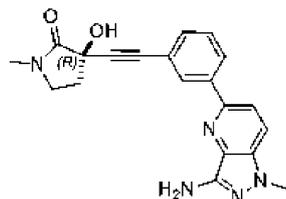
Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в Примере 1, с использованием 2-(3-йодфенил)-1,7-нафтиридин-8-амин и (R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола в ТГФ. Полученное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм, с градиентом от 0 до 100% MeCN/20 мМ NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 35 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он в виде бесцветного твердого вещества (19 мг, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,4; полученное m/z 359,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46-8,41 (м, 1H), 8,40-8,37 (м, 1H), 8,33 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,14 (с, 2H), 6,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,43-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).

Пример 20: (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



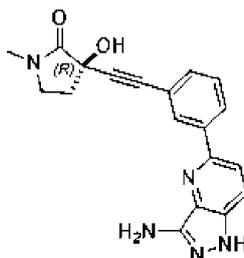
В микроволновую виалу объемом 10 мл помещали 7-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-1-амин (260 мг, 0,74 ммоль) (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (90,0 мг, 0,65 ммоль), Et<sub>3</sub>N (4 мл) и DMF (4 мл). Смесь продували аргоном в течение 5 мин, а затем обрабатывали Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54,0 мг, 0,08 ммоль) и CuI (27 мг, 0,14 ммоль). Смесь продували аргоном еще 5 мин и затем подвергали микроволновому облучению в течение 2 ч при 70°C. Полученную смесь охлаждали до к.т., выливали в раствор LiCl (20 мл, 4% водный раствор) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 4). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (Boston Green ODS 5 мкм, колонка 150×30 мм, элюент: от 25% до 55% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с (0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (67,2 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 362,17; полученное m/z 363,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,90-7,59 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,81 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,47-6,32 (м, 2H), 5,91 (уш с, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,48 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,84-2,71 (м, 5H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H).

Пример 21: (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



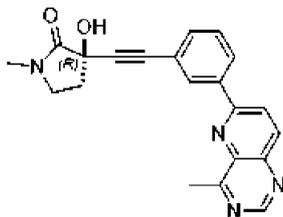
Указанное в заголовке соединение получали в аналогичных условиях, описанных в примере 1, с использованием 5-(3-йодфенил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-амин и (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он в ТГФ. Полученное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм, с градиентом от 0 до 100% ACN/ 20 мМ NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 35 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он в виде бесцветного твердого вещества (36 мг, 36%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 361,4; полученное m/z 362,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,24-8,20 (м, 1H), 8,16-8,09 (м, 1H), 7,97-7,86 (м, 2H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H).

Пример 22: (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



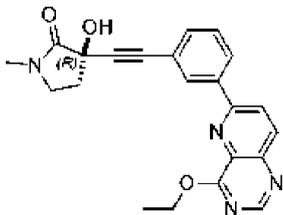
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 5-(3-йодфенил)-1H-пиразоло[4,3-б]пиридин-3-амин и (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она в ТГФ. Полученное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм с градиентом от 0 до 100% ACN/ 20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 35 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-Н-пиразоло[4,3-б]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (39 мг, 38%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 347,4; полученное m/z, 348,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (с, 1H), 8,26-8,15 (м, 1H), 8,16-8,04 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 6,49 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,26-2,11 (м, 1H).

Пример 23: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



В микроволновую вилу объемом 20 мл помещали 6-хлор-4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин (100 мг, 0,56 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (190 мг, 0,56 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (350 мг, 0,17 ммоль), 1,4-диоксан (8 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, обрабатывали [1,1'-бис(ди-трет бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием(II) (50 мг, 0,08 ммоль) и затем барботировали аргоном в течение еще 5 мин. Полученную смесь подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 1 ч перед охлаждением до к.т. Полученную суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток последовательно очищали с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1, затем дихлорметан: метанол=1:0, до 5:1), препаративной ВЭЖХ [(УМС-Triart Prep C18 10 мкм, 250 мм x 50 мм, элюент: 28% до 58% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ)] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (45,5 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,14, полученное m/z 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,21 (с, 1H), 8,68 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39-8,34 (м, 2H), 7,66-7,60 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H).

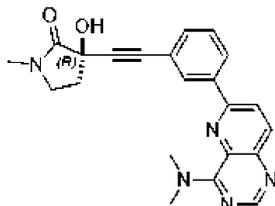
Пример 24: (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 23, с использованием 6-хлор-4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидина и (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она. Полученное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 10 мкм, 250 мм × 50 мм, элюент: от 31% до 61% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (94,6 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>, 388,15, полученное m/z 389,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,86 (с, 1H), 8,60

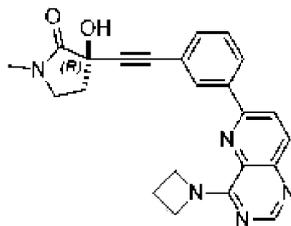
(д, J=9,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,31-8,25 (м, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 6,55 (с, 1H), 4,72 (к, J=7,0 Гц, 2H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 1,51 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 25: (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



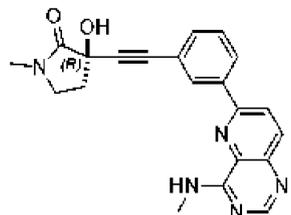
Флакон объемом 20 мл, содержащий 1,4-диоксан (11 мл) и  $K_2CO_3$  (1,3 мл, 2М в  $H_2O$ ), дегазировали азотом в течение 15 мин. К полученному раствору добавляли в 6-хлор-N,N-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (135 мг, 0,65 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (161 мг, 0,47 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (16 мг, 0,01 ммоль). Флакон герметично закрывали, вакуумировали и продували азотом 3 раза перед нагреванием до 100°C. Через 1,5 ч содержимое охлаждали до к.т., фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и слой промывали ТГФ (25 мл) и этилацетатом (25 мл). Фильтрат концентрировали досуха, загружали на слой диатомита, такого как Celite®, (2,5 г) с использованием  $CHCl_3$ -MeOH и очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 5% 2М  $NH_3$ -MeOH/ДХМ) с получением (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (220 мг, 87%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,44; полученное m/z, 388,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,16-8,11 (м, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,58-7,42 (м, 2H), 3,55-3,85 (м, 6H), 3,51-3,45 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,57-2,65 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H).

Пример 26: (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием 4-(азетидин-1-ил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина и (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она с получением желтого твердого вещества (220 мг, 90%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,45; полученное m/z 400,05  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,29 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,04 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (дт, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,56-7,39 (м, 2H), 4,88 (т, J=7,7 Гц, 2H), 4,33 (т, J=7,8 Гц, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 2H), 2,30-2,38 (м, 1H).

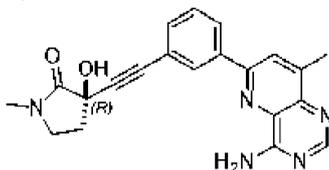
Пример 27: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



В микроволновую вилу объемом 20 мл помещали 6-хлор-N-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,51 ммоль), (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (180 мг, 0,53 ммоль),  $K_3PO_4$  (327 мг, 1,54 ммоль), 1,4-диоксан (8 мл) и  $H_2O$  (2 мл). Полученную смесь барботировали аргоном в течение 5 мин, затем добавляли [1,1'-бис(дитрет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (33,0 мг, 0,05 ммоль). Полученную смесь барботировали аргоном в течение еще 5 мин и затем подвергали микроволновому облучению при 90°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до к.т. Смесь фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали и очищали последовательно с помощью FCC (петролейный эфир: этилацетат=от 1:0 до 0:1, затем дихлорметан: метанол=от 1:0 до 10:1) и препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 250 мм × 50 мм × 10 мкм (элюент: от 25% до 55% (об./об.)  $CH_3CN$  и

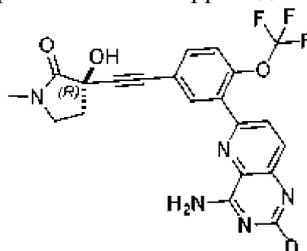
H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O и 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ) с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (76,5 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 373,2, полученное m/z 374,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,73-8,66 (м, 1H), 8,52-8,40 (м, 4H), 8,15 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,41-3,39 (м, 2H), 3,09 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,50-2,46 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H).

Пример 28: (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



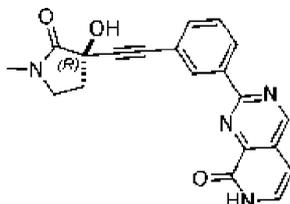
(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина и (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она. Затем указанное соединение очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Luna C18 100×30 мм, 5 μм; Градиент, 95:5-5:95 вода (0,1% TFA)/CH<sub>3</sub>CN (0,1% TFA) в течение 15 мин; скорость потока 50 мл/мин; обнаружение, УФ-поглощение при λ=254 нМ) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (19 мг, 27%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (с, 1H), 8,46 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,32 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,50 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 29: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение (69 мг, 47%) получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)пирролидин-2-она и 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>DF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 444,13; полученное m/z 445,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 1H), 3,52-3,47 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

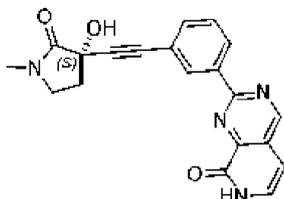
Пример 30: (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он.



В колбу помещали 2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7H)-он (промежуточное соединение 29, 1,0 г, 3,3 ммоль), TEA (10 мл, 73 ммоль), ACN (10 мл), DMF (20 мл), 3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (690 мг, 4,96 ммоль), CuI (32 мг, 0,17 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (230 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь барботировали азотом в течение 10 мин и нагревали до 80°C. Через 4 ч полученную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Органические слои объединяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC с получением рацемического 2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-она, который дополнительно очищали хиральной ВЭЖХ (Chirapak IC-3, 10×0,46 см, 3,0 μм; подвижная фаза: 85/15 гексаны (0,1% диэтиламин):EtOH) с получением (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-она (209 мг, 17,5%) в виде

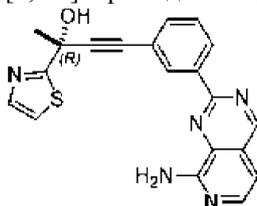
белого твердого вещества и (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-8-она (пример 31, 222 мг, 19%). Данные для (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-8-она: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_4O_3$ , 360,1; полученное  $m/z$  360,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,98 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,58-8,44 (м, 2H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,42 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,38 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,46 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 2,29-2,15 (м, 1H).

Пример 31: (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-д]пиримидин-8-он.



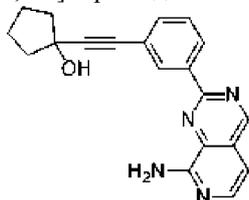
Указанное в заголовке соединение (222 мг, 19%) получали, как описано в примере 30, в виде второго элюирующего (S)-энантиомера. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_4O_3$ , 360,1; полученное  $m/z$ , 361,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,96 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,57-8,44 (м, 2H), 7,60 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 7,42 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 3,54-3,34 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,46 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 2,29-2,15 (м, 1H).

Пример 32: (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



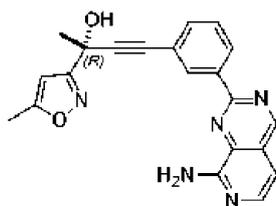
В плотно закрывающийся флакон добавляли промежуточное соединение 28: [2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-д]пиримидин-8-амин (80 мг, 0,26 ммоль), промежуточное соединение 30: [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ол (62 мг, 0,39 ммоль)], CuI (5 мг, 0,026 ммоль) и  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (9 мг, 0,013 ммоль). Затем во флакон помещали дегазированный безводный DMF (1,6 мл) с последующим добавлением ТЕА (80 мкл, 5,7 ммоль). Флакон плотно закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 ч, охлаждали до к.т. и затем разделяли между ДХМ (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент этилацетата: 10% MeOH в гексане от 0 до 80%) с последующим очисткой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм (100×50 мм); градиент от 5 до 99% ACN/ гидроксид аммония 20 мМ в течение 12 мин; скорость потока 40 мл/мин; обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=254$  нМ) с получением (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ола (23 мг, 23%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}N_5OS$ , 373,4; полученное  $m/z$  374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,34 (с, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 8,57-8,50 (м, 1H), 8,10 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,82 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,62 (дт,  $J=7,6, 1,4$  Гц, 1H), 7,49 (тд,  $J=7,8, 0,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 3,87 (с, 1H), 2,11 (с, 3H).

Пример 33: 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол.



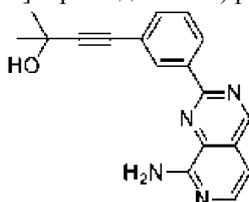
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 32 [(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол, с использованием 1-этинилциклопентан-1-ола], с получением 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанола (34 мг, 26%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_4O$ , 330,4; полученное  $m/z$  331,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 8,66-8,60 (м, 1H), 8,56-8,44 (м, 1H), 8,10 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,58 (дт,  $J=7,7, 1,4$  Гц, 1H), 7,49 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,02 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 2,19-2,03 (м, 5H), 1,98-1,79 (м, 4H).

Пример 34: (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-д]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



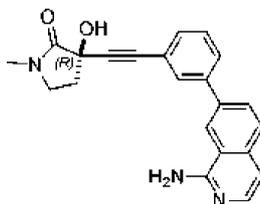
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, [(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он], с использованием промежуточного соединения 1 [2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (68 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 371,4; полученное  $m/z$ , 354,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,32 (с, 1H), 8,61 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,52 (дт,  $J=7,8$ , 1,5 Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,59 (дт,  $J=7,7$ , 1,5 Гц, 1H), 7,48 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,01 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,27-6,24 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,04 (с, 3H).

Пример 35: 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол.



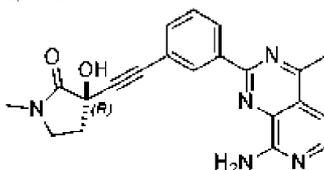
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, [(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он], с использованием промежуточного соединения 1 [2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и 2-метилбут-3-ин-2-ола с получением 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ола (55 мг, 52%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{16}N_4O$ , 304,4; полученное  $m/z$  306,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,36 (с, 1H), 8,67-8,61 (м, 1H), 8,56-8,51 (м, 1H), 8,11 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 1H), 7,03 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 2,14 (с, 1H), 1,69 (с, 6H).

Пример 36: (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 16, [(R)-3-[2-[3-(4-аминохинозолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он], с использованием 7-бромизохинолин-1-амин, с получением (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (9 мг, 11%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_3O_2$ , 357,4; полученное  $m/z$  358,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 7,99 (дд,  $J=8,5$ , 1,7 Гц, 1H), 7,93-7,85 (м, 2H), 7,84-7,74 (м, 2H), 7,54 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,45 (дт,  $J=7,7$ , 1,3 Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,94 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).

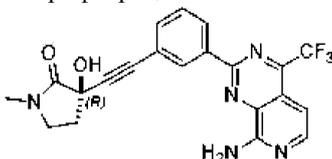
Пример 37: (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин]. Затем очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10  $\mu$ м;

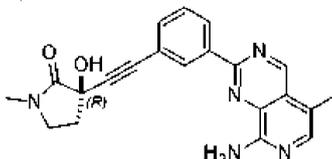
подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,15; полученное  $m/z$  374,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,76-8,71 (м, 1H), 8,69-8,62 (м, 1H), 7,68 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,51 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,96 (с, 6H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H).

Пример 38: (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



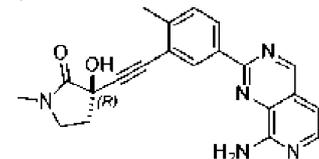
Во флакон добавляли промежуточное соединение 35 [2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (0,199 г, 0,539 ммоль)], промежуточное соединение 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (0,113 г, 0,812 ммоль), CuI (0,011 г, 0,058 ммоль)] и бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,040 г, 0,057 ммоль). Флакон плотно закрывали перегородкой, вакуумировали и затем продували  $N_2$  (3 $\times$ ). Во флакон загружали сухой DMF (4 мл), затем DIPEA (0,3 мл, 1,741 ммоль) и помещали его в нагревательный блок, который предварительно прогревали при 100 $^{\circ}C$ . Через 1 ч полученную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через мембранный фильтр PTFE (0,45  $\mu$ м) с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-одина, который затем очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250 $\times$ 50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (183 мг, 63%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ , 427,13; полученное  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,83-8,79 (м, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 7,83 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,58 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H).

Пример 39: (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 38, с применением промежуточного соединения 36 [2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250 $\times$ 50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250 $\times$ 50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,15; полученное  $m/z$  374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,70 (с, 1H), 8,83-8,77 (м, 1H), 8,72-8,67 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,51-7,47 (м, 1H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,57-2,52 (м, 3H), 2,39-2,30 (м, 1H).

Пример 40: (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



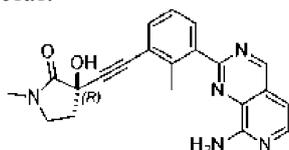
Стадия А: 2-(3-бром-4-метилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин. Гетерогенную смесь 3-амино-2-хлоризоникотинальдегида (0,21 г, 1,33 ммоль), (3-бром-4-метилфенил)метанамина (0,51 г, 2,56 ммоль) и нитрата церия аммония (0,07 г, 0,13 ммоль) в MeCN (5 мл) обрабатывали трет-бутил гидропероксидом (1,1 мл, 5,9 М в декане). Реакционный сосуд плотно закрывали мембраной, а затем помещали в

нагревательный блок, предварительно прогретый при 80°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до к. т., разбавляли ДХМ (5 мл) и фильтровали через слой диатомита. Фильтрат концентрировали до сухого состояния и затем очищали с помощью FCC с получением 2-(3-бром-4-метилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидина (130 мг, 29%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>, 332,97; полученное m/z 334,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,52 (с, 1H), 8,82 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,53-8,47 (м, 2H), 7,69 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H).

Стадия В: 2-(3-бром-4-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В микроволновой виае объемом 10 мл гомогенный раствор 2-(3-бром-4-метилфенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидина (0,13 г, 0,39 ммоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали NH<sub>3</sub> в MeOH (2 мл, 7N). Флакон герметично закатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до почти сухого состояния и далее высушивали под глубоким вакуумом с получением 2-(3-бром-4-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (123 мг, 99%), который использовали без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>, 314,02; полученное m/z, 315,0 [M+H]<sup>+</sup>.

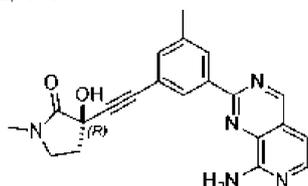
Стадия С: (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 38, с использованием 2-(3-бром-4-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 μм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-излучение λ=220-254 нМ с получением (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (61 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,55 (с, 1H), 8,74 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,60-8,53 (м, 1H), 7,68 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,42-2,34 (м, 1H).

Пример 41: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



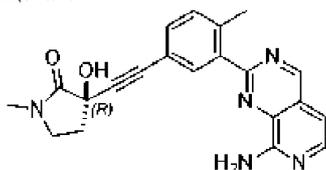
(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40, с использованием (3-бром-2-метилфенил)метанамина на стадии А и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 μм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (14 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,64 (с, 1H), 7,92 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,37-2,32 (м, 1H).

Пример 42: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



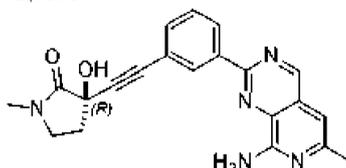
(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40, с использованием (3-бром-5-метилфенил)метанамина на стадии А и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 μм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (130 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 373,15; полученное m/z 374,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,55 (с, 1H), 8,52 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,70 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,39-2,32 (м, 1H).

Пример 43: (R)-3-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



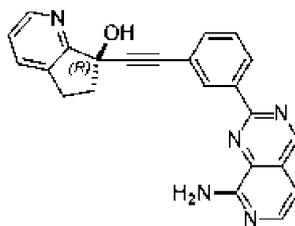
(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40, с использованием (5-бром-2-метилфенил)метанамина на стадии А и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (76 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,15; полученное m/z 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,63 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,63-2,54 (м, 3H), 2,35-2,28 (м, 1H).

Пример 44: (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



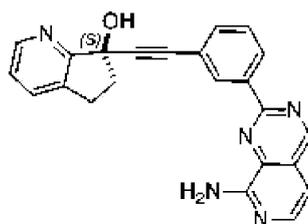
(R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 37 [2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амина] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (92 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,15; полученное m/z 374,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,67 (т, J=1,5 Гц, 1H), 8,62-8,57 (м, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,49 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,00 (д, J=1,0 Гц, 1H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,41-2,31 (м, 1H).

Пример 45: (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол.



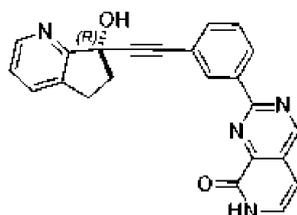
(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ола (59 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{17}N_5O$ , 379,4; полученное m/z 380,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,52 (с, 1H), 8,71-8,68 (м, 1H), 8,67-8,65 (м, 1H), 8,50-8,43 (м, 1H), 8,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,09-2,88 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H).

Пример 46: (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол.



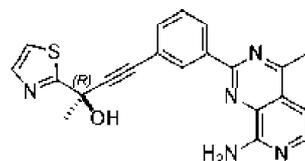
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием Промежуточного соединения 39 [(S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ола (47 мг, 35%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{17}N_5O$ , 379,4; полученное  $m/z$  380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,52 (с, 1H), 8,72-8,68 (м, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,49-8,45 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H), 7,44 (с, 2H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,02 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H).

Пример 47: (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он.



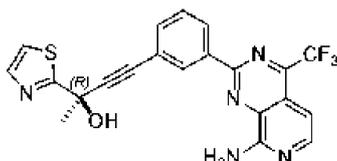
В колбу добавляли промежуточное соединение 40 [2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8(7Н)-он (100 мг, 0,286 ммоль)], промежуточное соединение 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол (115 мг, 0,722 ммоль)],  $Et_3N$  (290 мг, 2,87 ммоль), йодид меди(I) (7 мг, 0,06 ммоль) и ТГФ (2 мл). Смесь барботировали  $N_2$  в течение 5 мин, а затем добавляли  $Pd(PPh_3)Cl_2$  (20 мг, 0,028 ммоль). Смесь барботировали  $N_2$  в течение 5 мин, а затем перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Полученную суспензию фильтровали через слой диатомита и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18, колонка 150×25 мм × 5 мкм (элюент: от 26 до 56% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,225  $HCOOH$ )). Этот материал дополнительно очищали с помощью СЖХ (УМС CHIRAL Amylose-C (250 мм × 30 мм × 10 мкм) (элюент: от 50 до 50% (об./об.)  $H_2O/IPA$  с 0,1%  $NH_3$ )) с получением (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-она (56,9 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{16}N_4O_2$ , 380,1; полученное  $m/z$  381,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,99 (уш. с, 1H), 9,48 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,50-8,41 (м, 2H), 7,74 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 7,41 (уш. д.,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 6,69 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 6,33 (уш. с, 1H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,44-2,36 (м, 1H).

Пример 48: (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол и его трифторацетат.



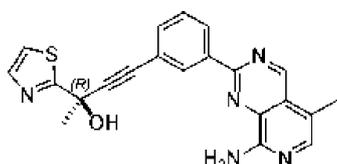
(R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 30 [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола трифторацетата (70 мг, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5OS$ , 387,12; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,82 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,59 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,54 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,37 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

Пример 49: (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифтометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол и его трифторацетат.



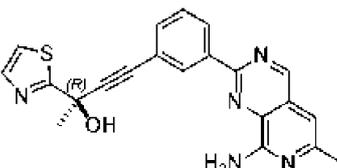
(R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 35 [2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 30 [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола трифторацетата (74 мг, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{14}F_3N_5OS$ , 441,09; полученное  $m/z$  442,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,87 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,75-8,70 (м, 1H), 7,84-7,77 (м, 2H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 1,99 (с, 3H).

Пример 50: (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол и его трифторацетат.



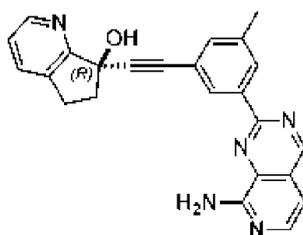
(R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, использованием промежуточного соединения 36 [2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 30 [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола трифторацетата (59 мг, 38%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5OS$ , 387,12; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,71 (с, 1H), 8,83 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,59 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,55 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 2,55 (д,  $J=1,1$  Гц, 3H), 1,99 (с, 3H).

Пример 51: (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол и его трифторацетат.



(R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 37 [2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 30 [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола трифторацетата (75 мг, 55%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5OS$ , 387,12; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,49 (с, 1H), 8,80 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,70-8,65 (м, 1H), 7,80 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,59 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,54 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,05 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 2,56 (д,  $J=0,8$  Гц, 3H), 1,99 (с, 3H).

Пример 52: (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол.

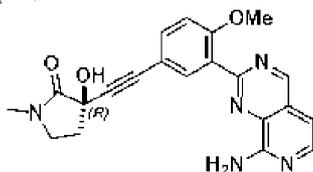


Стадия А: 2-(3-бром-5-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли промежуточное соединение 41 [2-метилсульфанилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (100 мг, 0,52 ммоль), (3-бром-5-метилфенил)бороновую кислоту (122 мг, 0,57 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (60 мг, 0,05 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (109 мг, 0,57 ммоль). Флакон вакуумировали и повторно заполняли аргоном (3×). Затем дегазировали, добавляли безводный ТГФ (4 мл) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Затем проверяли прохождение реакции с помощью ЖХМС и определяли, что 2-метилсульфанилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин не осталось. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и 10% водным гидроксидом аммония (20 мл). Органический слой экстрагировали 10% водным раствором гидроксида аммония (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого остатка. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 50%, этилацетат/ДХМ) с получением 2-(3-бром-5-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (29 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>, 314,02; полученное m/z, 315,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(3-бром-5-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (39 мг, 0,12 ммоль), Промежуточное соединение 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол (36 мг, 0,22 ммоль)], CuI (2,4 мг, 0,01 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (8,7 мг, 0,01 ммоль). Сосуд вакуумировали и затем заполняли аргоном (3×). Затем флакон наполняли дегазированным безводным DMF (2 мл) и DIEA (64 мкл, 0,37 ммоль). Далее сосуд помещали в предварительно прогретый нагревательный блок при 90°C на 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с использованием градиента от 0 до 10% MeOH в DCM. Затем материал растирали с MeCN (5 мл), фильтровали и высушивали с получением

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ола (19 мг, 38%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O, 393,16; полученное m/z 394,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,50 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,00 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (с, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,34 (с, 3H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,71-2,54 (м, 1H), 2,40-2,23 (м, 1H).

Пример 53: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



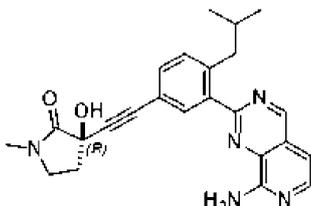
Стадия А: 2-(5-бром-2-метоксифенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин. Смесь 3-амино-2-хлоризоникотинальдегида (1,0 г, 6,4 ммоль), (5-бром-2-метоксифенил)метанамина (1,5 г, 6,7 ммоль) и 4-гидрокси-темпо (0,3 г, 1,8 ммоль) нагревали в течение 30 мин при 120°C. Затем полученную смесь обрабатывали трет-бутилгидропероксидом (3 мл, 17,67 ммоль, 5,9 М в декане) и перемешивали еще 90 мин при 120°C. Смесь охлаждали до к.т. и разбавляли MeCN (5 мл). Твердое вещество осаждали и удаляли посредством фильтрации. Фильтрат концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением 2-(5-бром-2-метоксифенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидина (0,29 г, 13%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>BrClN<sub>3</sub>O, 348,96; полученное m/z, 350,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия В: 2-(5-бром-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. 2-(5-бром-2-метоксифенил)-8-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин (0,27 г, 0,77 ммоль) суспендировали NH<sub>3</sub> в IPA (3 мл, 2N). Флакон герметично закатывали и нагревали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 10 ч. Полученную смесь концентрировали почти досуха с получением 2-(5-бром-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (0,32 г, 99%), который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>BrN<sub>4</sub>O, 330,01; полученное m/z 331,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия С: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он] и 2-(5-бром-2-метоксифенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и очищали с помощью кислотной

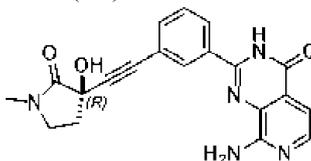
препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (42 мг, 34%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_3$ , 389,1; полученное  $m/z$  390,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,59 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 7,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,20 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,49-3,43 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,35-2,26 (м, 1H).

Пример 54: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



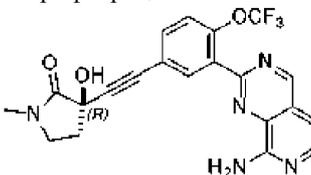
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она] и промежуточного соединения 42 [2-(5-бром-2-изобутилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин]. Очистка с помощью FCC с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (0,1 г, 60%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_2$ , 415,20; полученное  $m/z$  416,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,16 (с, 1H), 8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,13 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 3,17-3,08 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H), 1,51-1,39 (м, 1H), 0,70-0,60 (м, 6H).

Пример 55: (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она] и промежуточного соединения 43 [8-амино-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-она]. Очистка с помощью FCC дала (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он (44 мг, 42%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_3$ , 375,13; полученное  $m/z$  376,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42-8,37 (м, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,58 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H).

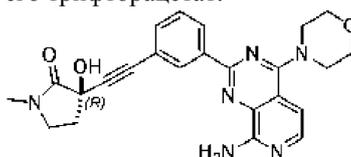
Пример 56: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали способом, аналогичным примеру 40, с применением (5-бром-2-(трифторметокси)фенил)метанамина на стадии А, и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (30 мг, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}F_3N_5O_3$ , 443,12; полученное  $m/z$  444,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,67 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,81-7,72 (м, 2H), 7,55-7,50 (м, 1H), 7,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,51-3,44 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H).

Пример 57: (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-

гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.

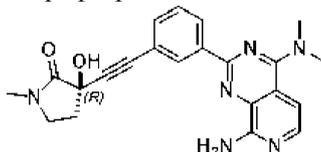


Стадия А: 4-(8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолин. В колбу добавляли промежуточное соединение 44 [4,8-дихлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4d]пиримидин (0,3 г, 0,5 ммоль)] и 1,4-диоксан (5 мл), затем DIPEA (0,4 мл, 2,3 ммоль) и морфолин (0,3 мл, 3,4 ммоль) при к.т. Через 30 мин полученную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали солевым раствором (50 мл × 5). Органический слой сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC с получением 4-(8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолина (0,23 г, 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{14}ClIN_4O$ , 451,99; полученное  $m/z$  453,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,80-8,75 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,49 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,37 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,00-3,91 (м, 4H), 3,87-3,76 (м, 4H).

Стадия В: 2-(3-йодфенил)-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин получали с использованием аналогичных условий, описанных на стадии В примера 40, с использованием 4-(8-хлор-2-(3-йодфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)морфолина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{16}IN_5O$ , 433,04; полученное  $m/z$  434,1  $[M+H]^+$ .

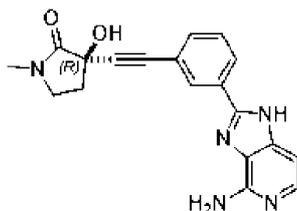
Стадия С: (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием промежуточного соединения 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она] и 2-(3-йодфенил)-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5  $\mu m$  или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10  $\mu m$ ; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (28 мг, 40%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{24}N_6O_3$ , 444,19; полученное  $m/z$  445,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,67 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 7,16 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,98-3,86 (м, 8H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 58: (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат получали аналогично Примеру 57 с использованием диметиламина (2M в ТГФ) на Стадии А с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (33 мг, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{22}N_6O_2$ , 402,18; полученное  $m/z$  403,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,67 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,61-8,57 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 7,39 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,53-3,45 (м, 8H), 2,95 (с, 3H), 2,65-2,57 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 59: (R)-3-[2-[3-(4-амино-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 2-(3-бромфенил)-4-хлор-1H-имидазо[4,5-с]пиридин. В герметичную пробирку под давлением добавляли 4-амино-2-хлор-3-нитропиридин (500 мг, 2,9 ммоль), 3-бромбензальдегид (0,35 мл, 3,0 ммоль), гидросульфит натрия (649 мг, 3,2 ммоль) и этанол (5,8 мл). Раствор нагревали при 80°C в течение 16 ч. Затем добавляли дополнительное количество гидросульфита натрия (353 мг, 2,0 ммоль) и нагревание продолжали в течение 6 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т., далее разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент

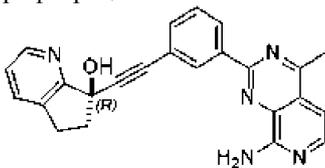
от 0 до 100% с использованием этилацетата в гептане) с получением 2-(3-бромфенил)-4-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридина (203 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_7BrClN_3$ , 306,95; полученное  $m/z$  308,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: 2-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(3-бромфенил)-4-хлор-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин (247 мг, 0,8 ммоль), 2,4-диметоксибензиламин (1,1 мл, 7,1 ммоль), DIEA (0,6 мл, 3,2 ммоль) и n-бутанол (9 мл). Флакон закрывали и нагревали при 190°C в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Затем раствор концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10% с использованием MeOH в ДХМ) с получением 2-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (70 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}BrN_4O_2$ , 438,07; полученное  $m/z$  439,2  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 2-(3-бромфенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(3-бромфенил)-N-(2,4-диметоксибензил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (70 мг, 0,16 ммоль) и ДХМ (1 мл). Затем по каплям добавляли TFA (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали досуха, затем разделяли между этилацетатом (25 мл) и насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  (25 мл). Органический слой отделяли, а водный слой экстрагировали дополнительно этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали досуха и использовали без дополнительной очистки с получением 2-(3-бромфенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (46 мг). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9BrN_4$ , 288,00; полученное  $m/z$  289,0  $[M+H]^+$ .

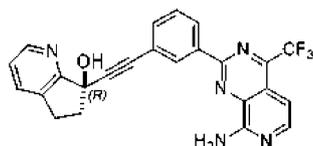
Стадия D: (R)-3-[2-[3-(4-амино-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(3-бромфенил)-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-4-амин (46 мг, 0,16 ммоль), (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (45 мг, 0,32 ммоль), CuI (3 мг, 0,016 ммоль) и  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (11 мг, 0,016 ммоль). Сосуд вакуумировали и затем заполняли аргоном (3×). Затем флакон наполняли дегазированным безводным DMF (2 мл) и DIEA (82 мкл, 0,48 ммоль) и реакционный сосуд нагревали в нагревательном блоке при 100°C в течение 3 ч (нагревательный блок предварительно прогревали до 100°C). Полученную смесь охлаждали до к.т., концентрировали досуха и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomenex Luna 5u C18(2) 100A, AXIA, 100×30 мм с использованием градиента от 5 до 90% MeCN в воде (обе фазы содержат 0,1% TFA)). Чистые фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяли и обрабатывали насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением (R)-3-[2-[3-(4-амино-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (23 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}N_5O_2$ , 347,14; полученное  $m/z$ , 348,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,17 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,62 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,55-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H).

Пример 60: (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол и его трифторацетат.



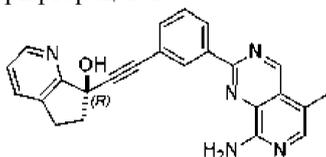
(R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола трифторацетата (67 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O$ , 393,16; полученное  $m/z$  394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,77 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,54 (д, J=4,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H).

Пример 61: (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифлорметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол и его трифторацетат.



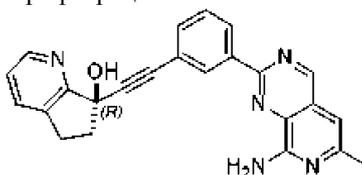
(R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 35 [2-(3-бромфенил)-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола трифторацетата (52 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{16}F_3N_5O$ , 447,13; полученное  $m/z$  448,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,86 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,52 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,58 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 1H).

Пример 62: (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол и его трифторацетат.



(R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 36 [2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола трифторацетата (42 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O$ , 393,16; полученное  $m/z$  394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,70 (с, 1H), 8,82 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,71-8,66 (м, 1H), 8,53 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 4H).

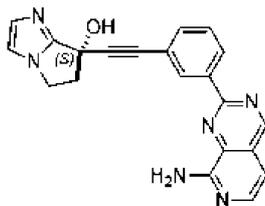
Пример 63: (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол и его трифторацетат.



(R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 37 [2-(3-йодфенил)-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола трифторацетата (58 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O$ , 393,16; полученное  $m/z$  394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,69-8,62 (м, 1H), 8,53 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 7,04 (д,  $J=1,0$  Гц, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 3,14-3,05 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H), 2,61-2,52 (м, 4H).

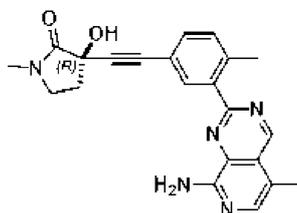
Пример 64: (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-

дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 11 [(S)-7-этинил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ол] с получением (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (51 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}N_6O$ , 368,4; полученное  $m/z$  369,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,62 (с, 1H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,83 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 6,83 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,73 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,34 (д,  $J=7,1$  Гц, 2H), 6,26 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,48-3,33 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H).

Пример 65: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: N-(4-метоксибензил)-5-метил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли 8-хлор-5-метил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин (100 мг, 0,44 ммоль),  $Pd(OAc)_2$  (5 мг, 0,02 ммоль), BINAP (14 мг, 0,02 ммоль) и  $K_2CO_3$  (214 мг, 1,6 ммоль). Флакон плотно закрывали, затем вакуумировали и заполняли аргоном (3×). В этот флакон добавляли дегазированный безводный толуол (2,2 мл), затем 4-метоксибензиламин (70 мкл, 0,53 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при  $130^\circ C$  в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 100% с использованием этилацетата в гептане) с получением N-(4-метоксибензил)-5-метил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (101 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{17}H_{18}N_4OS$ , 326,12; полученное  $m/z$ , 327,1  $[M+H]^+$ .

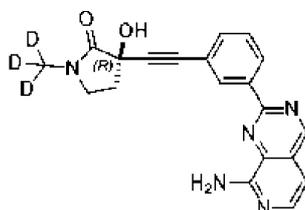
Стадия В: 2-(5-бром-2-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли N-(4-метоксибензил)-5-метил-2-(метилтио)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (105 мг, 0,32 ммоль), 5-бром-2-метилфенилбороновую кислоту (104 мг, 0,48 ммоль),  $Pd(PPh_3)_4$  (37 мг, 0,03 ммоль) и тиофен-2-карбоксилат меди(I) (184 мг, 0,97 ммоль). Флакон вакуумировали и повторно заполняли аргоном (3×). Затем добавляли дегазированный безводный ТГФ (2,5 мл) и реакционную смесь нагревали при  $80^\circ C$  в течение 16 ч. Затем полученную смесь охлаждали до к.т., разбавляли этилацетатом (50 мл) и далее экстрагировали 10% водным  $NH_4OH$  (50 мл). Органический слой отделяли, а водный слой промывали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (100% ДХМ в течение 4 мин, а затем градиент от 0 до 50% с использованием этилацетата в ДХМ) с получением 2-(5-бром-2-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (92 мг) в виде желтого масла. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}BrN_4O$ , 448,09; полученное  $m/z$  449,2  $[M+H]^+$ .

Стадия С: 2-(5-бром-2-метилфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(5-бром-2-метилфенил)-N-(4-метоксибензил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (92 мг, 0,21 ммоль) и ДХМ (1,5 мл). В этот раствор добавляли TFA (1,5 мл). Флакон плотно закрывали, нагревали при  $65^\circ C$  в течение 16 ч, а затем концентрировали досуха. К полученному остатку добавляли 50 мл 10% 2Н метанола  $NH_3$  в ДХМ. Полученный раствор концентрировали досуха и остаток очищали с помощью градиента FCC (градиент от 0 до 100% с использованием этилацетата в ДХМ) с получением 2-(5-бром-2-метилфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (55 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{15}H_{13}BrN_4$ , 328,03; полученное  $m/z$  329,1  $[M+H]^+$ .

Стадия D: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. В плотно закрывающийся флакон добавляли 2-(5-бром-2-метилфенил)-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (55 мг, 0,17 ммоль), Промежуточное соединение 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (43 мг, 0,30 ммоль)],  $CuI$  (3 мг, 0,017 ммоль) и

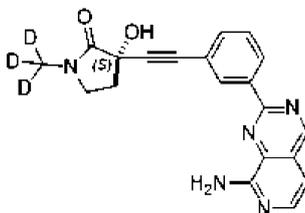
$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (11 мг, 0,017 ммоль). Сосуд вакуумировали и затем заполняли аргоном (3×). Затем флакон наполняли дегазированным безводным DMF (2 мл) и DIEA (87 мкл, 0,50 ммоль). Затем сосуд помещали в нагревательный блок при 90°C в течение 16 ч. (Нагревательный блок предварительно прогревали до 90°C). Реакционную смесь охлаждали до к. т., концентрировали досуха и очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10% с использованием MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения, которое дополнительно очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomex Luna 5 $\mu$  C18(2) 100A, 100×30 мм с использованием градиента от 5 до 90% ACN в воде (обе фазы содержат 0,1% TFA). Фракции, содержащие (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он, объединяли и обрабатывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (13 мг в виде бледно-желтого твердого вещества (12,8 мг, 20%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ , 387,17; полученное  $m/z$  388,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,59 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,45 (дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,51-3,43 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,61-2,55 (м 1H), 2,52 (с, 3H), 2,36-2,25 (м, 1H).

Пример 66: (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридеутериометил)пирролидин-2-он.



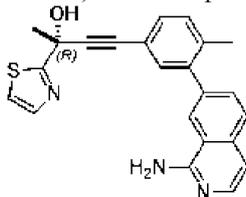
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 45 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил- $\text{d}_3$ )пирролидин-2-она] с получением (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридеутериометил)пирролидин-2-она (19 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{D}_3\text{N}_5\text{O}_2$ , 362,4; полученное  $m/z$ , 363,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 8,64-8,62 (м, 1H), 7,94 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 6,96 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,33-3,29 (м, 2H), 2,42-2,37 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H).

Пример 67: (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридеутериометил)пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 46 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил- $\text{d}_3$ )пирролидин-2-она] с получением (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридеутериометил)пирролидин-2-она (36 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{D}_3\text{N}_5\text{O}_2$ , 362,4; полученное  $m/z$  363,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,46 (с, 1H), 8,69-8,57 (м, 2H), 7,94 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 7,37 (с, 2H), 6,96 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 1H).

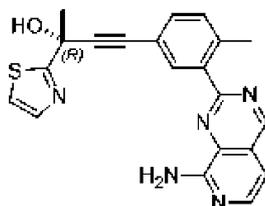
Пример 68: (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин] и промежуточного соединения 30 [(R)-2-тиазол-2-илбут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ола (46 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{OS}$ , 385,5; полученное  $m/z$  386,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,12 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,70 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,67 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H),

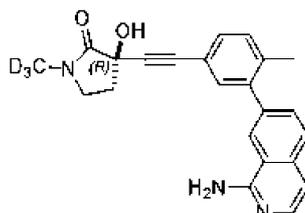
7,61 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,30 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,77 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,80 (с, 3H).

Пример 69: (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



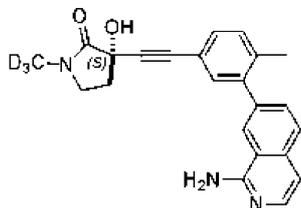
Во флакон, содержащий промежуточное соединение 48 [2-(5-бром-2-метилфенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин (125 мг, 0,40 ммоль) и промежуточное соединение 30 [(R)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол (121 мг, 0,79 ммоль)], добавляли PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (30 мг, 0,044 ммоль), CuI (8,3 мг, 0,44 ммоль), затем DMF (15 мл) и Et<sub>3</sub>N (0,55 мл, 3,97 ммоль). Флакон плотно закрывали, вакуумировали/продували азотом 3 раза и помещали в предварительно прогретый алюминиевый колбонагреватель при 105°C. Через 3,5 ч содержимое разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой диатомита, который дополнительно промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали на диатомите (2,5 г), высушивали и очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 50% этилацетата-ДХМ) с получением (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (97 мг, 63%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>OS, 387,12; полученное m/z, 388,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 9,43 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,96-8,00 (м, 1H), 7,77 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,55 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,96 (с, 3H).

Пример 70: (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-он.



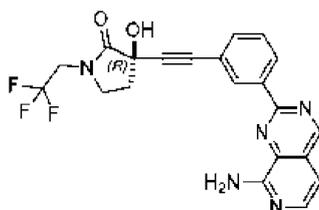
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин] и [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он] с получением (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-он (41 мг, 39%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>D<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,4; полученное m/z 375,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,3, 1,6 Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,33 (д, J=3,3 Гц, 2H), 2,45-2,37 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,21-2,10 (м, 1H).

Пример 71: (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-он.



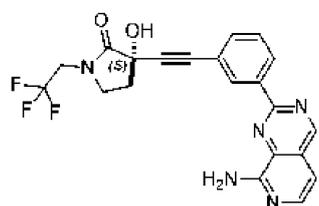
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин] и промежуточного соединения 46 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он] с получением (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-он (33 мг, 32%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>D<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 374,4; полученное m/z 375,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,19 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,84 (с, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,34-3,20 (м, 2H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,21-2,12 (м, 1H).

Пример 72: (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



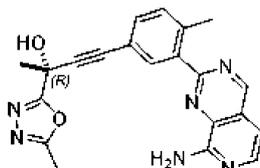
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных для примера 1, с использованием промежуточного соединения 49 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он] и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм с градиентом от 0 до 100% ACN/ 20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O; градиент 35 мин) с получением (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он (70 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 427,4; полученное m/z 428,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,53 (с, 1H), 8,78-8,71 (м, 1H), 8,71-8,65 (м, 1H), 8,01 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,48 (с, 2H), 7,03 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,25-4,06 (м, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 2,58-2,51 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H).

Пример 73: (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



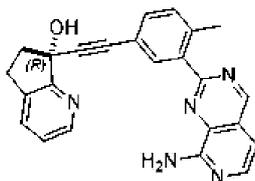
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных для примера 1, с использованием промежуточного соединения 50 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он] и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм с градиентом от 0 до 100% ACN/ 20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O; градиент 35 мин) с получением (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он (70 мг, 57%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 427,4; полученное m/z 428,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,57 (с, 1H), 8,80-8,73 (м, 1H), 8,73-8,67 (м, 1H), 7,97 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,93 (с, 2H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,09 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,25-4,07 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 1H).

Пример 74: (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40 стадии А, с использованием (5-бром-2-метилфенил)метанамина и промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (84 мг, 70%) в виде светло-янтарного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 386,15; полученное m/z 387,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,25 (с, 1H), 8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01-7,88 (м, 1H), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,33 (уш с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).

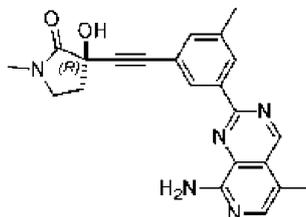
Пример 75: (R)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40, стадии А, с использованием (5-бром-2-метилфенил)метанамина и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (R)-7-((3-(8-

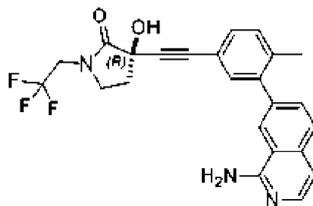
аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (81 мг, 68%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O$ , 393,16; полученное  $m/z$  394,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO, 80°C)  $\delta$  9,54 (с, 1H), 8,62-8,37 (м, 1H), 8,16-7,98 (м, 2H), 7,82-7,65 (м, 1H), 7,57-6,96 (м, 4H), 6,19 (с, 1H), 3,15-2,79 (м, 2H), 2,75-2,16 (м, 5H).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,43 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,80-8,20 (м, 2H), 7,73-7,77 (м, 2H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,30-7,33 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 2,90-3,15 (м, 2H), 2,35-2,80 (м, 5H).

Пример 76: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



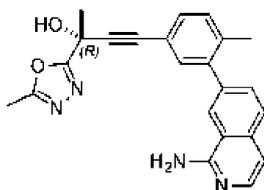
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных для примера 65, с использованием 3-бром-5-метилфенилбороновой кислоты на стадии В с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (35 мг, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,17; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,55 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,95 (с, 4H), 2,65-2,55 (м, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,38-2,29 (м, 1H).

Пример 77: (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



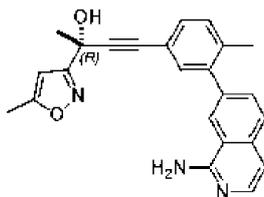
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин] и промежуточного соединения 49 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он] с получением (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она (44 мг, 45%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}F_3N_3O_2$ , 439,4; полученное  $m/z$  440,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (с, 1H), 7,75 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J=8,3, 1,6$  Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,87 (дд,  $J=5,9, 0,8$  Гц, 1H), 6,76 (с, 2H), 6,61 (с, 1H), 4,15-3,97 (м, 2H), 3,47-3,36 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,19-2,11 (м, 1H).

Пример 78: (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



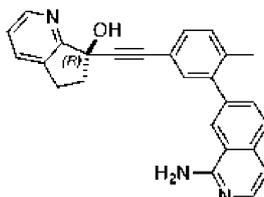
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амин] и промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (30 мг, 35%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}N_4O_2$ , 384,4; полученное  $m/z$  385,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,19 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=8,4, 1,6$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,95 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

Пример 79: (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



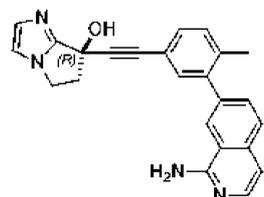
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амина] и промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (21 мг, 25%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_3O_2$ , 383,4; полученное  $m/z$  384,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,12 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J=8,3, 1,6$  Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,31-6,21 (м, 1H), 2,32 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).

Пример 80: (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол.



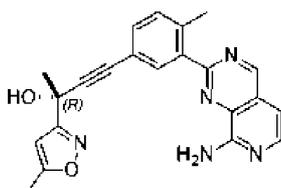
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амина] и промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ола (29 мг, 33%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{21}N_3O$ , 391,5; полученное  $m/z$  392,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,37 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,75 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,54 (дд,  $J=8,3, 1,7$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=1,2$  Гц, 2H), 7,24 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 7,20 (дд,  $J=7,7, 4,8$  Гц, 1H), 6,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,75 (с, 2H), 6,12 (с, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,34-2,26 (м, 1H), 2,21 (с, 3H).

Пример 81: (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 47 [7-(5-йод-2-метилфенил)изохинолин-1-амина] и Промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метилфенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол (29 мг, 33%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}N_4O$ , 380,4; полученное  $m/z$ , 381,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $\delta$  9,00 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,44 (дд,  $J=8,3, 1,6$  Гц, 1H), 8,24-8,13 (м, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,75 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,63 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 4,92-4,76 (м, 2H), 3,88-3,76 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 1H), 3,11 (с, 3H).

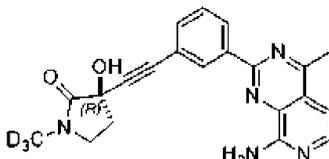
Пример 82: (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 40, стадии А, с использованием (5-бром-2-метилфенил)метанамина и промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (64 мг, 71%) в виде твердого

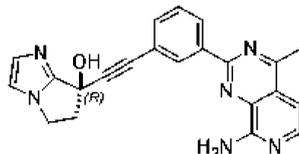
вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2$ , 385,15; полученное  $m/z$  386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,44 (с, 1H), 8,05 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,45 (дд,  $J=7,9, 1,9$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,08 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

Пример 83: (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он.



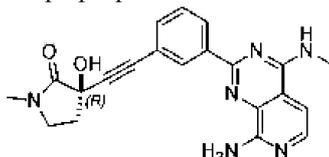
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 45 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он] с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он (68 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$ , 376,17; полученное  $m/z$  377,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,75-8,70 (м, 1H), 8,69-8,64 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,08 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

Пример 84: (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол.



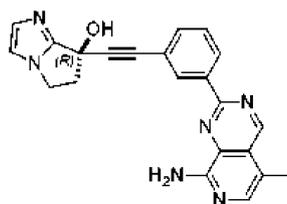
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ола (71 мг, 67%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,15; полученное  $m/z$  383,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,79-8,66 (м, 2H), 7,99 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 7,16 (с, 1H), 7,07 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,12-4,04 (м, 2H), 3,13-3,04 (м, 1H), 2,91-2,78 (м, 4H).

Пример 85: (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



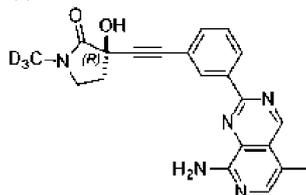
(R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали аналогично тому, как описано в Примере 57, с использованием метиламина (2M в ТГФ) на стадии А, и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250x50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250x50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (19 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{20}N_6O_2$ , 388,16; полученное  $m/z$  389,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,69 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,64-8,60 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,48 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,24 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,66-2,58 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H).

Пример 86: (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол.



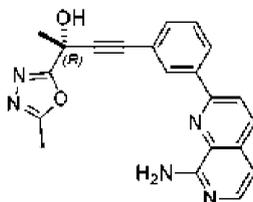
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 36 [2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ола (30 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,15; полученное  $m/z$  383,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,62 (с, 1H), 8,85-8,65 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 7,72-7,49 (м, 2H), 7,24 (уш с, 2H), 7,15 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,08 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,87-2,73 (м, 1H), 2,46 (с, 3H).

Пример 87: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он.



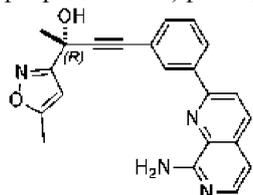
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 36 [2-(3-бромфенил)-5-метилпиридо[3,4d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 45[(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил-d)<sub>3</sub>пирролидин-2-он] с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он (9 мг, 6%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$ , 376,17; полученное  $m/z$  377,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,71 (с, 1H), 8,82 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,74-8,67 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,51-7,50 (м, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 88: (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



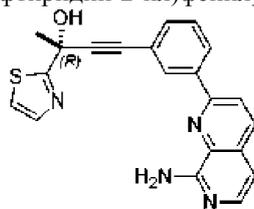
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 19, с использованием промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (33 мг, 42%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 371,4; полученное  $m/z$  372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,43-8,37 (м, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,80 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,04 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 6,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

Пример 89: (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



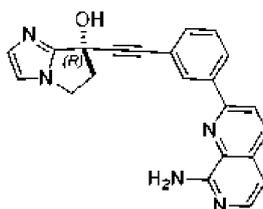
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 19, с использованием промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (27 мг, 34%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_4O_2$ , 370,4; полученное  $m/z$  371,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,40-8,34 (м, 1H), 8,33-8,29 (м, 1H), 8,25 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,02 (с, 2H), 6,87 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,38-6,24 (м, 1H), 2,35 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,77 (с, 3H).

Пример 90: (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



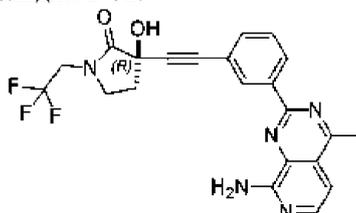
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 19, с использованием промежуточного соединения 30 [(R)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ола (20 мг, 25%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}N_4OS$ , 372,5; полученное  $m/z$  373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,40-8,33 (м, 1H), 8,31-8,28 (м, 1H), 8,25 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,16 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,72 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,05-6,95 (м, 3H), 6,86 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 1,86 (с, 3H).

Пример 91: (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



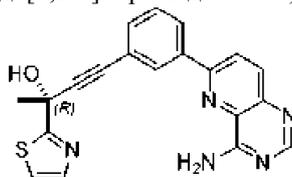
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 19, с использованием промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (18 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{17}N_5O$ , 367,4; полученное  $m/z$  368,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,37-8,34 (м, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,25 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,07 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,02 (с, 2H), 6,94 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 4,07-3,89 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 1H).

Пример 92: (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и промежуточного соединения 49 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она] с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-она (49 мг, 41%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}F_3N_5O_2$ , 441,4; полученное  $m/z$  422,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,77-8,71 (м, 1H), 8,70-8,64 (м, 1H), 8,00 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,61-7,52 (м, 2H), 7,38 (с, 2H), 7,08 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,26-4,06 (м, 2H), 3,59-3,48 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,59-2,52 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H).

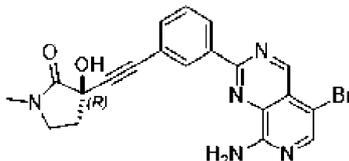
Пример 93: (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 30 [(R)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (60 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}N_5OS$ , 373,10;

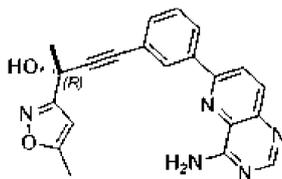
полученное  $m/z$  374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,45-8,33 (м, 3H), 8,26 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,52 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 1,98 (с, 3H).

Пример 94: (R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



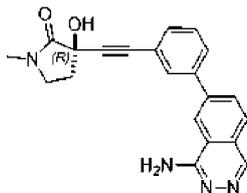
В колбу помещали пример 1 [(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он] (0,20 г, 0,56 ммоль) и DMF (10 мл). Полученную смесь нагревали при  $90^\circ C$  до тех пор, пока смесь не становилась гомогенной. Полученный раствор затем охлаждали до  $0^\circ C$  и обрабатывали N-бромсукцинимидом (0,11 г, 0,60 ммоль) в один прием. Смесь немедленно убирали с ледяной бани и оставляли нагреваться до к.т. Через 15 мин смесь разбавляли MeOH (приблизительно 5 мл) и осаждали твердое вещество. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали MeCN (5 мл  $\times$  2) и высушивали с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (133 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}BrN_5O_2$ , 437,05; полученное  $m/z$  438,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,50 (с, 1H), 8,80-8,70 (м, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,80 (с, 2H), 7,64-7,57 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,50-2,44 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

Пример 95: (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (111 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 371,14; полученное  $m/z$  372,10  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,44-8,35 (м, 3H), 8,24-8,28 (м, 1H), 8,13 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,61-7,48 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,90 (с, 3H).

Пример 96: (R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.

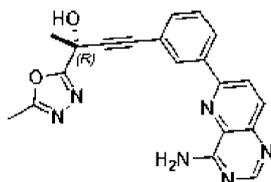


Стадия А: 7-бромфалазин-1-амин. В герметичную микроволновую вialу добавляли 7-бром-1-хлорофалазин (150 мг, 0,62 ммоль), NMP (3 мл) и 28% водный гидроксид аммония (416 мкл, 6,2 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при  $140^\circ C$  в микроволновом реакторе в течение 60 мин (при 14 бар). Затем реакционный сосуд нагревали при  $160^\circ C$  в микроволновом реакторе в течение 30 мин. Далее добавляли дополнительное количество гидроксида аммония (416 мкл, 6,2 ммоль) и реакционный сосуд снова нагревали при  $160^\circ C$  в микроволновом реакторе в течение 30 мин. После охлаждения флакона до к.т. реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10% с использованием MeOH в ДХМ) с получением 7-бромфалазин-1-амина, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия В: (R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. В герметичный флакон добавляли 7-бромфалазин-1-амин (40 мг, 0,18 ммоль), Промежуточное соединение 4 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он] (79 мг, 0,23 ммоль), диоксан (1 мл) и 2 М раствор  $Na_2CO_3$  (0,36 мл, 7,2 ммоль). Смесь дегазировали путем барботирования аргоном в течение 10 мин, затем добавляли 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен палладий дихлорид. Затем флакон герметизировали и нагревали при  $40^\circ C$  в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (25 мл) и

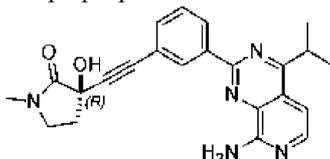
водой (25 мл). Органический слой отделяли, а водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (25 мл × 2). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10% с использованием MeOH в ДХМ) с получением (R)-3-[2-[3-(4-аминофталазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (18 мг, 27%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,14; полученное m/z 359,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,87 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,18 (дд, J=8,4, 1,7 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,92-7,91 (м, 1H), 7,85-7,78 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H).

Пример 97: (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



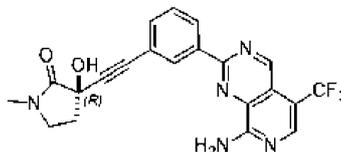
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (91 мг, 80%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 372,13; полученное m/z 373,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42-8,38 (м, 2H), 8,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,25-8,28 (м, 1H), 8,12 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64-7,47 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Пример 98: (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



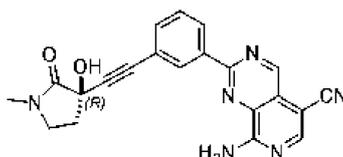
(R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 51 [2-(3-йодфенил)-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 μм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 μм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10%-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при λ=220-254 нМ с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (39 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 401,19; полученное m/z 402,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,81 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,88 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 1H), 1,49 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Пример 99: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



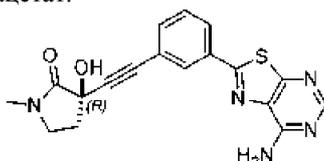
(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 204 [2-(3-йодфенил)-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 427,1; полученное m/z 428,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,59-9,50 (м, 1H), 8,80-8,72 (м, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,50 (уш с., 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (уш с., 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,41-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H).

Пример 100: (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрил и его трифторацетат.



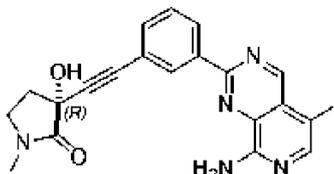
Во флакон добавляли пример 94 [(R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (0,05 г, 0,11 ммоль); цианид цинка (0,04 г, 0,32 ммоль), порошок цинка (0,04 г, 0,57 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (0,01 г, 0,01 ммоль). Флакон плотно закрывали перегородкой, атмосферу вакуумировали и затем продували азотом (3×). Затем флакон наполняли сухим DMF (2 мл), а затем помещали в нагревательный блок, предварительно прогретый при 100°C. Через 1 ч полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха с получением (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрила. Остаток повторно растворяли в ДХМ (около 2 мл) и очищали с помощью FCC с последующей кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10%-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ с получением (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрила трифторацетата (9 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}N_6O_2$ , 384,13; полученное  $m/z$  385,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,50 (с, 1H), 8,81-8,71 (м, 3H), 8,52 (с, 1H), 7,66-7,57 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,41-3,37 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,26-2,17 (м, 1H).

Пример 101: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



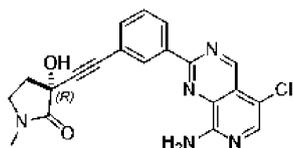
(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 52 [2-(3-йодфенил)тиазоло[5,4-йодфенил]d]пиримидин-7-амин] и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10--60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (38 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}N_5O_2S$ , 365,09; полученное  $m/z$  366,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,38 (с, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 8,13-8,08 (м, 1H), 7,67-7,62 (м, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,52-3,46 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H).

Пример 102: (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



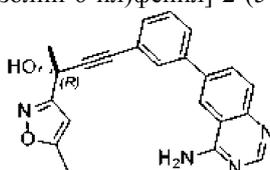
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли пример 1 [(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил)-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (784 мг, 2,18 ммоль)], N-йодсукцинимид (523 мг, 2,32 ммоль) и DMF (30 мл). Полученная желтая суспензия нагревалась при 70°C в атмосфере аргона в течение 45 мин. Затем смесь концентрировали досуха и очищали с помощью FCC с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (448 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}IN_5O_2$ , 485,04; полученное  $m/z$  486,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (с, 1H), 8,76 (дд, J=1,71, 2,69, 6,36 Гц, 1H), 8,71-8,73 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,77 (уш с, 2H), 7,56-7,64 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,46-2,53 (м, 3H), 2,21 (дт, J=12,96, 6,97 Гц, 1H).

Пример 103: (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



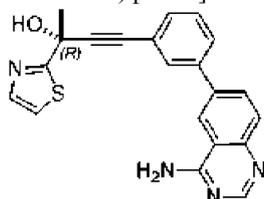
(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 102, с использованием N-хлорсукцинимид с нагреванием при 90°C в атмосфере аргона в течение 1 ч и очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5 мкм или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10--60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (51 мг, 18%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}ClN_5O_2$ , 393,099; полученное  $m/z$  394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,63 (с, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,04-7,77 (м, 2H), 7,64-7,58 (м, 3H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,21 (тд, J=7,3, 12,7 Гц, 1H).

Пример 104: (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



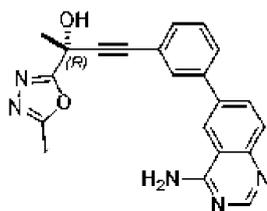
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-бромхиназолин-4-амин и промежуточного соединения 53 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (15 мг, 78%) в виде бесцветного твердого вещества. (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_4O_2$ , 370,4; полученное  $m/z$  371,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,13 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,46 (дт, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,38 (д, J=1,1 Гц, 1H), 2,42 (д, J=0,9 Гц, 3H), 1,83 (с, 3H).

Пример 105: (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-бромхиназолин-4-амин и промежуточного соединения 54 [(R)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ола (14 мг, 27%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}N_4OS$ , 372,5; полученное  $m/z$  373,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,09-8,03 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,72 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,39 (дт, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,00 (с, 1H), 1,84 (с, 3H).

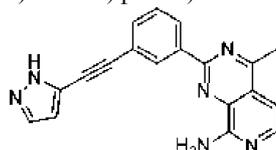
Пример 106: (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-бромхиназолин-4-амин и промежуточного соединения 55 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (10 мг, 19%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 371,4; полученное  $m/z$  372,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,53 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H),

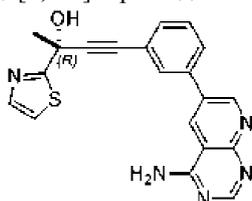
8,06 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,82 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,43 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

Пример 107: 2-(3-((1H-Пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин.



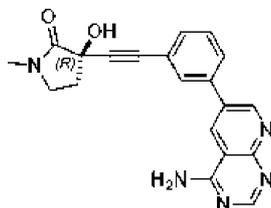
2-(3-((1H-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4d]пиримидин-8-амин получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 34 [2-(3-йодфенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин] и 5-этинил-1H-пиразола]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>6</sub>, 326,13; полученное m/z, 327,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,84 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74-7,58 (м, 2H), 7,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 2,89 (с, 3H).

Пример 108. (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



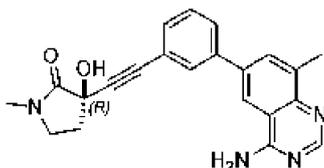
(R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 56 [6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин] и Промежуточного соединения 54 [(R)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (86 мг, 52%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS, 373,1; полученное m/z 374,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,29 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,93 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,94-7,90 (м, 1H), 7,85-7,75 (м, 2H), 7,61-7,47 (м, 3H), 1,97 (с, 3H).

Пример 109: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



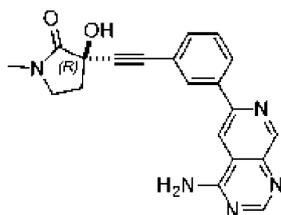
(R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 56 [6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (79 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 359,39, полученное m/z 360,10 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,23 (м, 2H), 8,02-7,79 (м, 2H), 7,71-7,42 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,46 (м, 1H), 2,32-2,10 (м, 1H).

Пример 110: (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



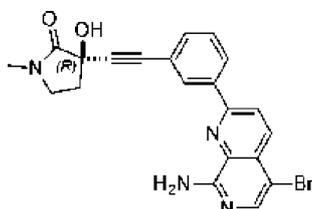
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 57 [6-бром-8-метилхиназолин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (57 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 372,16; полученное m/z 373,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,24-7,15 (м, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 2,53-2,44 (м, 1H).

Пример 111: (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



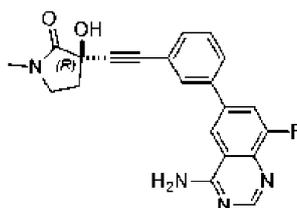
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 58 [6-хлорпиридо[3,4d]пиримидин-4-амин]с получением (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (38 мг, 34%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2$ , 359,4; полученное  $m/z$  360,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (дт,  $J=7,9, 1,5$  Гц, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,50 (тд,  $J=7,5, 1,1$  Гц, 1H), 7,43 (дт,  $J=7,6, 1,4$  Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,31 (дд,  $J=7,5, 5,5$  Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 1H).

Пример 112: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



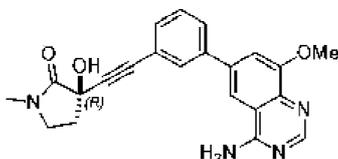
В колбу добавляли Пример 19 [(R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (5,60 г, 15,6 ммоль) и ДХМ (90 мл). Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ C$  и добавляли TFA (0,60 мл, 1,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока смесь не становилась гомогенной. Затем раствор обрабатывали N-бромсукцинимидом (2,90 г, 16,4 ммоль) при  $0^\circ C$ . Через 1 ч полученное твердое вещество собирали фильтрацией с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (4,6 г, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}BrN_4O_2$ , 437,3; полученное  $m/z$  437,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,51-8,45 (м, 2H), 8,44-8,38 (м, 1H), 8,28 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,49-2,45 (м, 1H), 2,26-2,11 (м, 1H).

Пример 113: (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 16, с использованием 6-бром-8-фторхиназолин-4-амин с получением (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (25 мг, 20%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}FN_4O_2$ , 376,4; полученное  $m/z$  377,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,46-8,44 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,05 (дд,  $J=12,0, 1,8$  Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,47 (дт,  $J=7,7, 1,3$  Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

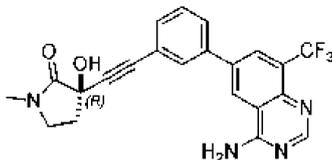
Пример 114: (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 59 [6-бром-8-метоксихиназолин-4-амин] с

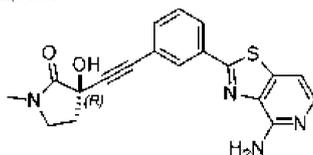
получением (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (62 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}N_4O_3$ , 388,15; полученное  $m/z$  389,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,36 (с, 1H), 7,95 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 1H), 7,51-7,44 (м, 3H), 4,07 (с, 3H), 3,53-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H).

Пример 115: (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



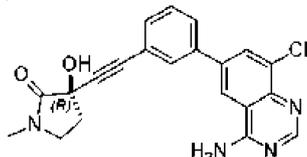
Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным примеру 114, и с использованием 6-бром-8-(трифторметил)хиназолин-4-амин с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (83 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{17}F_3N_4O_2$ , 426,13; полученное  $m/z$  427,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,08-6,99 (м, 2H), 3,63-3,48 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,71-2,60 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 1H). 6-бром-8-(трифторметил)хиназолин-4-амин получали аналогично Промежуточному соединению 59 с использованием метил 2-амино-3-(трифторметил)бензоата вместо метил 2-амино-3-метоксибензоата на стадии А.

Пример 116: (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



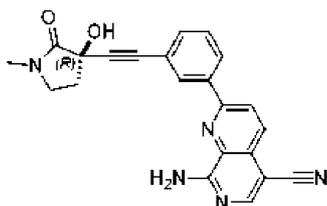
(R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием Промежуточного соединения 60 [2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-с]пиридин-4-амин]. (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм с получением (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (31 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}N_4O_2S$ , 364,10; полученное  $m/z$ , 365,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,61 (с, 2H), 8,25 (с, 1H), 8,15-8,10 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 7,70-7,60 (м, 3H), 6,57 (с, 1H), 3,54-3,45 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H).

Пример 117: (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



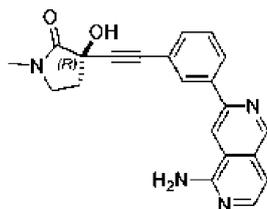
(R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали способом, аналогичным примеру 12, с использованием 6-бром-8-хлорхиназолин-4-амин. (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он далее очищали с помощью кислотной препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ с использованием Phenomenex Luna C18 250×50 мм, 5  $\mu$ м или Welch Xtimate C18 250×50 мм, 10  $\mu$ м; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100%, 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм в Примере 12 с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (61 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}ClN_4O_2$ , 392,10; полученное  $m/z$  393,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,69-8,60 (м, 2H), 8,49 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,96-7,91 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 3,52-3,44 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H). 6-бром-8-хлорхиназолин-4-амин получали аналогично промежуточному соединению 59 с использованием метил 2-амино-3-хлорбензоата вместо метил 2-амино-3-метоксибензоата на стадии А.

Пример 118: (R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил.



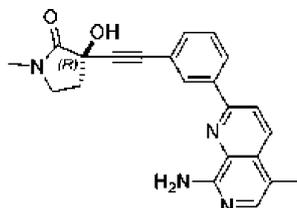
В микроволновую виалу добавляли пример 112 [(R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (50 мг, 0,11 ммоль)], цианид цинка (30 мг, 0,25 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 мг, 0,028 ммоль) и DMF (1 мл). Флакон герметизировали и нагревали при 120°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до к.т. и дополнительно добавляли цианид цинка (30 мг, 0,25 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 мг, 0,028 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали при 120°C в течение 4 ч. Смесь снова охлаждали до к.т. и добавляли в нее цианид цинка (30 мг, 0,25 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (32 мг, 0,028 ммоль). Флакон герметизировали и перемешивали при 120°C. Через 16 ч смесь охлаждали до к.т. и разделяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×250 мм с градиентом от 0 до 100% MeCN/ 20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 35 мин) с получением (R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрила (18 мг, 41%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 383,4; полученное m/z 384,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,39-8,36 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,42-2,38 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H).

Пример 119: (R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 62 [7-(3-йодфенил)-2,6-нафтиридин-1-амин] с получением (R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (17 мг, 16%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 358,4; полученное m/z 359,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,14 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,25-8,18 (м, 2H), 7,90 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,49 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,20 (с, 2H), 6,99 (дд, J=5,8, 0,8 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 3,34-3,28 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H).

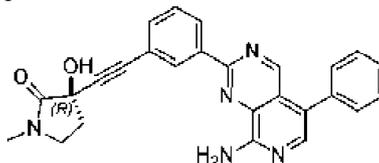
Пример 120: (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан (0,33 мл, 0,23 ммоль) и водный трехосновной фосфат калия (1,1 мл, 0,57 ммоль) добавляли в суспензию примера 112 [(R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (50 мг, 0,11 ммоль) и (2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфонат (9,0 мг, 0,01 ммоль) в диоксане (1,1 мл). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали при 90°C в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×100 мм с градиентом от 5 до 99% CH<sub>3</sub>CN/20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 12 мин) с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (8,4 мг, 20%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 372,4; полученное m/z 373,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,37 (дт, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,8

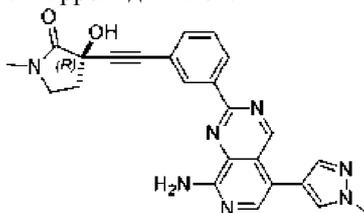
Гц, 1H), 8,23 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,65 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,51-7,44 (м, 2H), 6,81 (с, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,42-2,39 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 3H), 2,20-2,09 (м, 1H).

Пример 121: (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



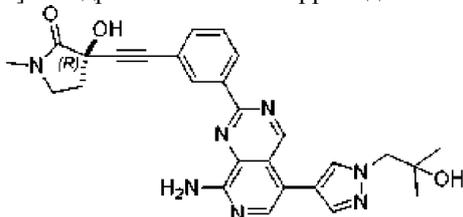
Во флакон добавляли пример 102 [(R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (0,025 г, 0,052 ммоль)], фенилбороновую кислоту (0,011 г, 0,086 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,007 г, 0,006 ммоль). Флакон закрывали перегородкой, атмосферу вакуумировали и затем продували N<sub>2</sub> (3 раза). Флакон наполняли дегазированным 1,4-диоксаном (1,5 мл) и дегазировали водным раствором K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 мл, 2M) и затем помещали в нагревательный блок, предварительно прогретый при 100°C. Через 30 мин полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она. Этот остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Phenomex Luna 5 μm C18(2) 100A, AXIA, колонка 100×30 мм с использованием градиента от 5 до 90% MeCN в воде (обе фазы содержат 0,1% TFA) в течение 15 мин) с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (14 мг, 49%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 435,17; полученное m/z 436,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,47 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,74-8,69 (м, 1H), 7,69-7,53 (м, 7H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,57 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 122: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



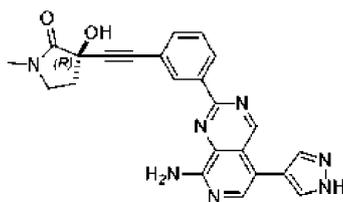
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (17 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 439,18; полученное m/z 440,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,58 (с, 1H), 8,76-8,72 (м, 1H), 8,68-8,61 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,55-3,43 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,56 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 1H).

Пример 123: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



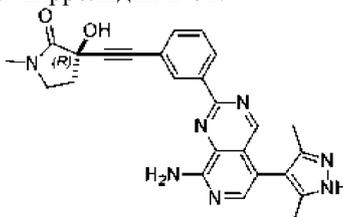
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 2-метил-1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)пропан-2-ола с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (13 мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 497,22; полученное m/z 498,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,60 (с, 1H), 8,76-8,72 (м, 1H), 8,67-8,62 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,55-7,49 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H), 1,25 (с, 6H).

Пример 124: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



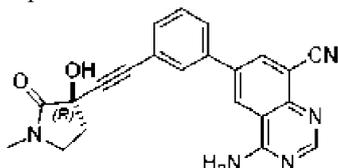
В герметичный флакон добавляли Пример 102 [(R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (50 мг, 0,10 ммоль)], 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (22 мг, 0,11 ммоль), диоксан (0,9 мл), водный раствор Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,2 мл, 2M). Смесь барботировали аргоном в течение 10 мин, а затем добавляли [1,1'-бис(дифенилфосино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,5 мг, 0,01 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали при 80°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до к. т., разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 10% с использованием MeOH в ДХМ) с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (12,6 мг, 24,6%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 425,16; полученное m/z 426,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,44 (с, 1H), 8,61-8,56 (м, 1H), 8,57-8,48 (м, 1H), 7,98 (уш с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,85 (уш с, 1H), 7,59-7,48 (м, 1H), 7,48-7,35 (м, 1H), 3,61-3,44 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 1H).

Пример 125: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1-H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



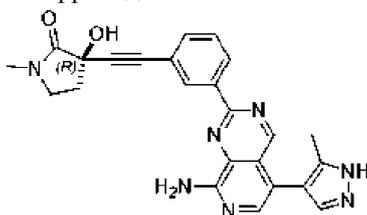
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 3,5-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1-H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (10 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 453,19; полученное m/z 454,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,05 (с, 1H), 8,76-8,70 (м, 1H), 8,67-8,59 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 3,56-3,44 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,66-2,57 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,14 (с, 6H).

Пример 126: (R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 4-амино-6-бромхиназолин-8-карбонитрила с получением (R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрила (48 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 383,14; полученное m/z 384,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,76 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 (с, 2H), 3,53-3,43 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,65-2,54 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H).

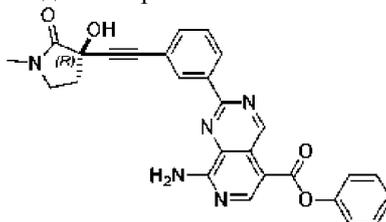
Пример 127: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1-H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола с

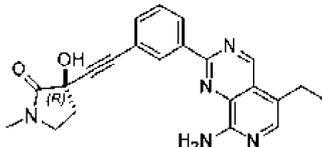
получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1-Н-пиразол-4-ил)пиридо[3,4d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (11 мг, 45%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{21}N_7O_2$ , 439,18; полученное  $m/z$  440,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,24 (с, 1H), 8,72-8,65 (м, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,54-7,44 (м, 1H), 3,57-3,43 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,26 (с, 3H).

Пример 128: (R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат.



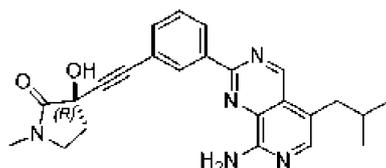
В герметичный флакон добавляли пример 94 [(R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-(d)]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (100 мг, 0,23 ммоль) и MeCN (2,3 мл). Раствор дегазировали  $N_2$  в течение 10 мин, затем добавляли фенилформиат (0,05 мл, 0,46 ммоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (7,9 мг, 0,03 ммоль), ацетат палладия(II) (1,5 мг, 0,007 ммоль) и ТЕА (0,06 мл, 0,46 ммоль). Флакон герметизировали и нагревали при 85°C. Через 72 ч полученную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между этилацетатом (20 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли, концентрировали досуха, и остаток подвергали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×100 мм с градиентом от 5 до 99%  $CH_3CN/20$  mM  $NH_4OH$  в  $H_2O$  в течение 12 мин) с получением (R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилата (12 мг, 11%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{27}H_{21}N_5O_4$ , 479,5; полученное  $m/z$  480,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,75-8,66 (м, 2H), 8,49 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,32-7,19 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 3,33-3,28 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).

Пример 129: (R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Во флакон помещали пример 102, [(R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (54,0 мг, 0,11 ммоль)], ацетат палладия(II) (2,60 мг, 0,01 ммоль), 2-дициклогексилфосфор-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил (9,50 мг, 0,02 ммоль) и ТГФ (1 мл). Флакон герметизировали, вакуумировали и снова трижды заполняли аргоном. Добавляли бромид этилцинк (0,67 мл, 0,34 ммоль, 0,5 М в ТГФ). Полученный раствор перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (5 мл) и водой (5 мл). Водную фазу экстрагировали с использованием этилацетата (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл), сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC с получением (R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (14 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,17; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,68 (с, 1H), 8,68-8,75 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,27 (уш с, 2H), 6,54 (с, 1H), 2,92 (к,  $J=7,50$  Гц, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,45-2,53 (м, 3H), 2,17-2,26 (м, 1H), 1,27 (т,  $J=7,58$  Гц, 3H).

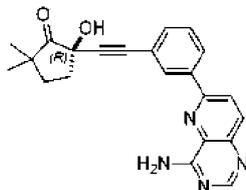
Пример 130: (R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 129, с использованием бромида 2-метилпропилцинк для получения (R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (8,5 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_2$ , 415,20; полученное  $m/z$  416,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,67 (с, 1H), 8,68-8,75 (м, 2H), 7,80 (с, 1H),

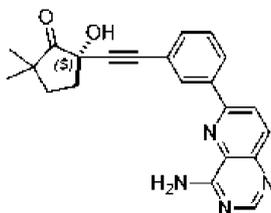
7,59 (д, J=5,38 Гц, 2H), 7,29 (уш с, 2H), 6,54 (с, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,75 (д, J=6,85 Гц, 2H), 2,44-2,50 (м, 3H), 2,21 (дт, J=12,72, 7,34 Гц, 1H), 1,82-1,94 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,85 Гц, 6H).

Пример 131: (R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон.



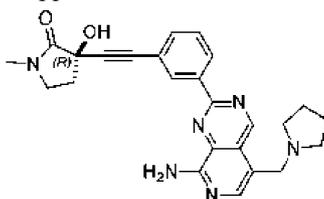
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 66 [(R)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-она] и промежуточного соединения 56 [6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина] с получением (R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанона (38 мг, 50%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 372,4; полученное m/z 373,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49-8,44 (м, 2H), 8,42-8,36 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H).

Пример 132: (S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 67 [(S)-2-гидрокси-5,5-диметил-2-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)циклопентан-1-она] и промежуточного соединения 56 [6-бромпиридо[2,3-d]пиримидин-4-амина] с получением (S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанона (36 мг, 47%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 372,4; полученное m/z 373,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,49-8,44 (м, 2H), 8,42-8,36 (м, 2H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,93-1,84 (м, 2H), 1,15 (с, 3H), 1,09 (с, 3H).

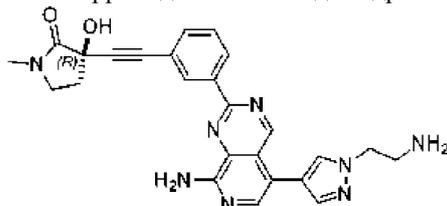
Пример 133: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



В герметичный флакон помещали пример 94 [(R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (50 мг, 0,11 ммоль)], калий (пирролидин-1-ил)метилтрифторборат (24 мг, 0,13 ммоль), карбонат цезия (112 мг, 0,34 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) (5 мг, 0,007 ммоль). Флакон герметизировали, вакуумировали и трижды продували азотом. К смеси добавляли ТГФ/воду (0,5 мл, 10:1) и флакон нагревали при 80°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до к.т. и разделяли между DCM (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой отделяли и концентрировали досуха. Остаток очищали с использованием обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (XBridge Prep C18 5 мкм, колонка 50×100 мм с градиентом от 5 до 99% ACN/20 mM NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O в течение 12 мин) с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (16 мг, 32%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 442,5; полученное m/z 443,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,73 (с, 1H), 8,68-8,59 (м, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,31 (с, 2H), 6,43 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,35-3,29 (м, 3H), 2,75 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 4H), 2,20-2,09 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 4H).

Пример 134: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пирозол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-

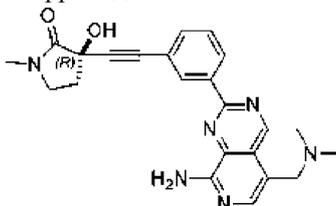
ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он в виде гидрохлоридной соли.



Стадия А: трет-бутил-(R)-2-(4-(8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамат получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 121, с использованием трет-бутил(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамата.

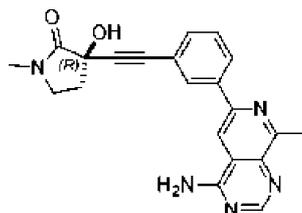
Стадия В: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он в виде гидрохлоридной соли. В герметичный флакон добавляли трет-бутил-(R)-2-(4-(8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этил)карбамат (31 мг, 0,05 ммоль) и ДХМ (1,1 мл). К этому раствору по каплям добавляли HCl (0,3 мл, 4N HCl в диоксане). Через 1 ч полученную смесь концентрировали досуха. Полученное твердое вещество растирали с ДХМ (5 мл), фильтровали и высушивали с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она в виде гидрохлоридной соли (20 мг, 100%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 468,20; полученное m/z 469,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,72 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,74 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,72-7,65 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,60 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,55 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,53-3,47 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 1H). (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он гидрохлорид может быть преобразован в соответствующее свободное основание посредством следующей процедуры: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он гидрохлорид разделяют между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, а водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором и концентрировали досуха с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она.

Пример 135: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 133, с использованием калия ((диметиламино)метил)трифторбората с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (12 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 416,5; полученное m/z 417,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,76 (с, 1H), 8,74-8,68 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,41 (с, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 3,40-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,18 (с, 6H).

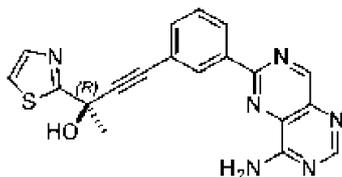
Пример 136: (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 68 [6-(3-йодфенил)-8-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (18 мг, 19%) в виде светло-коричневого

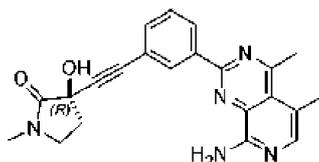
твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,15; полученное  $m/z$  374,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,17-8,11 (м, 1H), 7,54-7,41 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,93 (с, 3H), 2,68-2,56 (м, 1H), 2,39-2,26 (м, 1H).

Пример 137: (R)-4-(3-(8-аминопиридино[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



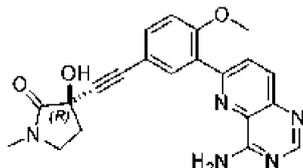
Одну порцию DDQ (104 мг, 0,458 ммоль) добавляли в суспензию промежуточного соединения 69 [(R)-4-(3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (200 мг, 0,381 ммоль)], дихлорметана (40 мл) и  $H_2O$  (8 мл). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин перед обработкой другой порцией DDQ (52 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение еще 20 мин, после чего концентрировали досуха. Полученный остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и корректировали pH до pH=8 насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$ . Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (30 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты промывали  $H_2O$  (30 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 1:5, петroleйный эфир/этилацетат (содержащий 10% метанол)) с получением (R)-4-(3-(8-аминопиридино[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (44,9 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}N_6OS$ , 374,1; полученное  $m/z$  375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,72-8,67 (м, 2H), 8,61 (уш. с., 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (уш. с., 1H), 7,79 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 1,92 (с, 3H).

Пример 138: (R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Промежуточное соединение 71 [2-(3-бромфенил)-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин](230 мг, 0,699 ммоль), промежуточное соединение 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (120 мг, 0,862 ммоль)], TEA (2 мл) и DMF (2 мл) объединяли. Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (49 мг, 0,070 ммоль) и CuI (27 мг, 0,14 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем нагревали при  $100^\circ C$  в течение 1 ч. Далее реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петroleйный эфир/этилацетат (содержащий 10% метанол)) с последующей очисткой препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OJ-H 250 $\times$ 30 мм, 5 мкм (элюент: от 40 до 40% (об./об.) сверхкритический  $CO_2$  в EtOH и  $H_2O$  с 0,1%  $NH_3$ ) с получением (R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (55 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,73-8,68 (м, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,11 (с, 2H), 6,53 (уш. с., 1H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).

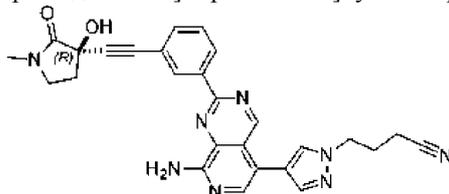
Пример 139: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Промежуточное соединение 73 [6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (110 мг, 0,489 ммоль)], промежуточное соединение 72 [(R)-3-гидрокси-3-((4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он (145 мг, 0,391 ммоль)],  $K_3PO_4$  (259 мг, 1,22 ммоль), 1,4-диоксан (3 мл) и  $H_2O$  (0,6 мл) объединяли. Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(dtbpf)Cl_2$  (32 мг, 0,05 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин и затем полученную смесь подвергали микроволновому облучению при  $90^\circ C$  в течение 1 ч. После того как реакционной смеси давали остыть до к.т., добавляли воду (80 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл  $\times$  3). Объединенные органические экстракты сушили безводным  $Na_2SO_4$ ,

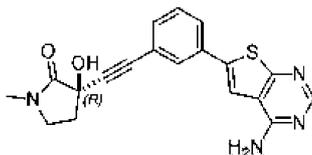
фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18, колонка 250×50 мм × 10 мкм, элюент: от 17 до 47% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,04% NH<sub>3</sub> и 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (36 мг, 19%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 389,2, полученное m/z 390,2 [M+1]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,99-7,88 (м, 3H), 7,56-7,49 (м, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,38-3,33 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,22-2,12 (м, 1H).

Пример 140: (R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил.



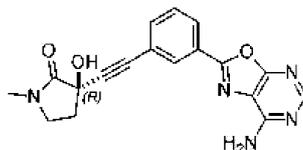
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)бутаннитрила с получением (R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрила (19 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>, 492,20; полученное m/z 493,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 9,60 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,53 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,39 (т, J=6,6 Гц, 2H), 3,57-3,42 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,54 (т, J=7,1 Гц, 2H), 2,39-2,24 (м, 3H).

Пример 141: (R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



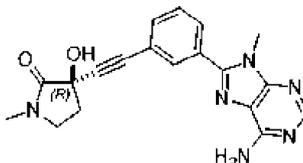
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-бромтиено[2,3-d]пиримидин-4-амина с получением (R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (84 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S, 364,10; полученное m/z, 365,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,39 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,76-7,71 (м, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 3,52-3,45 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H).

Пример 142: (R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 74 [2-(3-йодфенил)оксазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина] с получением (R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (41 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 349,12; полученное m/z 350,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 4:1 CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30-8,23 (м, 2H), 8,17 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,56-3,45 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H).

Пример 143: (R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



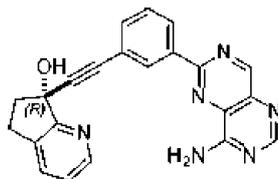
Стадия А: 8-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-9-метил-9H-пурин-6-амин. Суспензия 8-бром-6-хлор-9-метил-9H-пурина (0,126 г, 0,509 ммоль), (2,4-диметоксифенил)метанамина (0,128 г, 0,764 ммоль) и

DIPEA (0,2 мл, 1,161 ммоль) в EtOH (5 мл) нагревали в течение 30 мин при 40°C, 30 мин при 60°C, а затем 30 мин при 80°C. Полученную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC с получением желаемого 8-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-9-метил-9H-пурин-6-амин (95 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 377,05; полученное m/z 378,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,38 (с, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 6,44-6,39 (м, 1H), 6,10-6,01 (м, 1H), 4,73 (уш с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,75 (с, 3H). 6-хлор-N-(2,4-диметоксибензил)-9-метил-9H-пурин-8-амин (75 мг, 44%) также выделяли в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 333,10; полученное m/z 334,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,51-6,41 (м, 2H), 5,25-5,18 (м, 1H), 4,72 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,55 (с, 3H).

Стадия В: 8-бром-9-метил-9H-пурин-6-амин. 8-бром-9-метил-9H-пурин-6-амин получали с использованием условий, аналогичных описанным на стадии Е Промежуточного соединения 42, с использованием 8-бром-N-(2,4-диметоксибензил)-9-метил-9H-пурин-6-амин. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>5</sub>, 226,98; полученное m/z 228,0 [M+H]<sup>+</sup>.

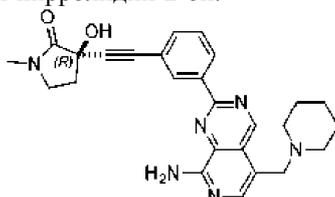
Стадия С: (R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он. (R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 8-бром-9-метил-9H-пурин-6-амин и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопротил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) с получением (42 мг, 47%) белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 362,15; полученное m/z, 363,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, 20% CD<sub>3</sub>OD/CDCl<sub>3</sub>) δ 8,31 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,52-3,43 (м, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,67-2,59 (м, 1H), 2,44-2,34 (м, 1H).

Пример 144: (R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол.



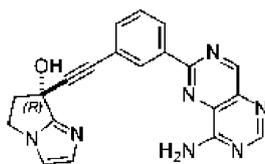
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 137, с использованием промежуточного соединения 75 [(R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (27 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O, 380,1, полученное m/z 381,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,41 (с, 1H), 8,69-8,64 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,32-7,28 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H).

Пример 145: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



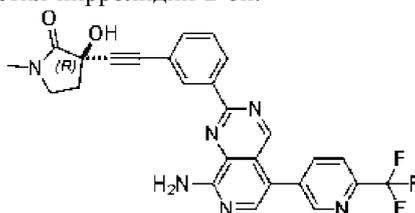
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 133, с использованием калия (пиперидин-1-ил)метилтрифторбората с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (13 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 456,5; полученное m/z 457,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,74 (с, 1H), 8,66-8,58 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,32 (с, 2H), 6,44 (с, 1H), 3,58 (с, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,43-2,39 (м, 1H), 2,31 (с, 4H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,43-1,26 (м, 6H).

Пример 146: (R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол.



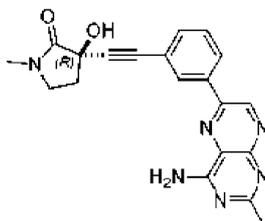
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 137, с использованием промежуточного соединения 76 [(R)-7-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ола (15,4 мг, 35%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{15}N_7O$ , 369,1, полученное  $m/z$  370,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,76-8,66 (м, 2H), 8,61 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,27-6,93 (м, 2H), 6,59 (уш. с, 1H), 4,12-4,03 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,86-2,78 (м, 1H).

Пример 147: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



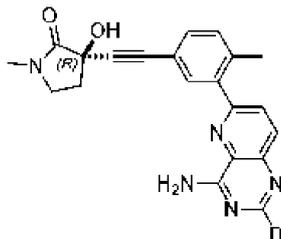
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 121, с использованием 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (22 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{19}F_3N_6O_2$ , 504,15; полученное  $m/z$  505,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,17 (с, 1H), 8,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,41-8,38 (м, 1H), 8,35 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,18 (дд,  $J=8,1, 2,1$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,41 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,31 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,53-3,46 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,37-2,28 (м, 1H).

Пример 148: (R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 77 [6-(3-йодфенил)-2-метилптеридин-4-амин] с получением (R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он (23 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_6O_2$ , 374,15; полученное  $m/z$  375,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,56 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,66-7,48 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,63 (дд,  $J=7,6, 5,3$  Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,38-2,26 (м, 1H).

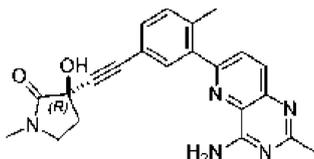
Пример 149: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 8, с использованием промежуточного соединения 6 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он] с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-

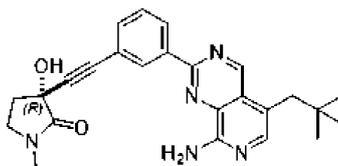
она (32 мг, 31%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,2; полученное  $m/z$  375,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,93 (уш. с, 1H), 7,87 (уш. с, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,42 (с, 3H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 1H).  $^1H$  ЯМР для (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она также был взят в альтернативном растворителе ( $CDCl_3$ ), и данные представлены следующим образом:  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,30 (уш. с, 1H), 8,05 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,74 (уш. с, 1H), 7,36 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 7,18 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,00 (уш. с, 1H), 6,59 (с, 1H), 3,52 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,69-2,61 (м, 1H), 2,51-2,42 (м, 1H), 2,33 (с, 3H).

Пример 150: (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



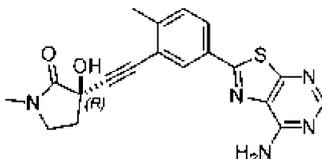
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 6 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (60 мг, 36%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,00 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,89 (уш. с, 1H), 7,38 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,19 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,99 (уш. с, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,32 (с, 3H).

Пример 151: (R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



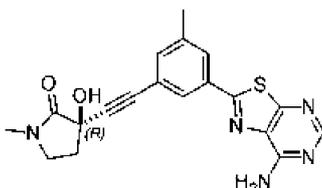
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 129, с использованием неопентилцинка бромид для получения (R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (26,5 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{27}N_5O_2$ , 429,22; полученное  $m/z$  430,4  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 8,48 (т,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,39 (тд,  $J=7,8, 1,5$  Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,42-7,47 (м, 1H), 7,36 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 6,64 (уш. с, 2H), 3,49-3,57 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,70-2,81 (м, 2H), 2,67 (ддд,  $J=9,9, 6,7, 3,4$  Гц, 1H), 2,44 (дт,  $J=8,1, 12,7$  Гц, 1H), 0,94 (с, 9H).

Пример 152: (R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 3-йод-4-метилбензоилхлорида на стадии А промежуточного соединения 52, с получением (R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (43 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ , 379,11; полученное  $m/z$  380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,31 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,94 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 3,40-3,32 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,40 (м, 4H), 2,27-2,17 (м, 1H).

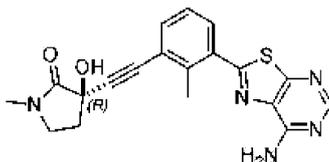
Пример 153: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Стадия А: N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-бром-5-метилбензамид. Суспензию 5,6-диаминопиримидин-4(3H)-она (0,5 г, 3,9 ммоль) и 3-бром-5-метилбензойную кислоту (0,9 г, 4,3 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали DIPEA (2 мл, 12 ммоль), а затем 1-[бис(диметиламино)метил]-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафторфосфатом (1,6 г, 4,2 ммоль) и перемешивали при к.т. Через 30 мин смесь разбавляли MeCN (100 мл) и кратковременно обрабатывали ультразвуком. Полученное твердое вещество выделяли путем фильтрации и высушивали с получением N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-бром-5-метилбензамида (1,1 г, 82%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_{11}BrN_4O_2$ , 322,01; полученное  $m/z$  323,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,74 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,02-7,51 (м, 4H), 6,41 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).

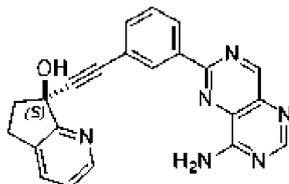
Стадия В: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием N-(4-амино-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-5-ил)-3-бром-5-метилбензамида на стадии В промежуточного соединения 52 с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (104 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{12}H_9BrN_4S$ , 319,97; полученное  $m/z$  321,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,32 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,88-7,79 (м, 3H), 7,63 (с, 1H), 2,42 (с, 3H).

Пример 154: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



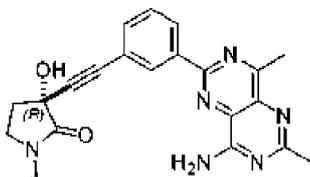
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 3-бром-2-метилбензоилхлорида на стадии А промежуточного соединения 52 с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (85 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ , 379,11; полученное  $m/z$  380,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD)  $\delta$  8,43 (с, 1H), 7,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,74 (с, 3H), 2,64-2,56 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H).

Пример 155: (S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 137 и промежуточном соединении 69, с использованием промежуточного соединения 39 [(S)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола] с получением (S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ола (33,0 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{16}N_6O$ , 380,1; полученное  $m/z$  381,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (с, 1H), 8,69-8,64 (м, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,47 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,59-7,55 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,07-2,98 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 1H).

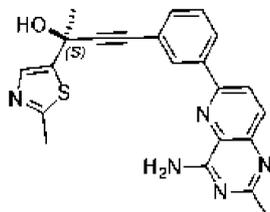
Пример 156: (R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в

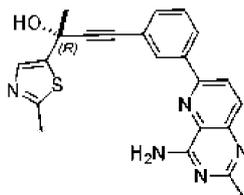
примере 6, с использованием промежуточного соединения 78 [6-хлор-2,8-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (52,8 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{20}N_6O_2$ , 388,2, полученное  $m/z$  389,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,36-8,27 (м, 2H), 7,82 (уш. с., 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,13 (уш. с., 1H), 3,58-3,42 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,71-2,63 (м, 1H), 2,52-2,41 (м, 1H).

Пример 157: (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



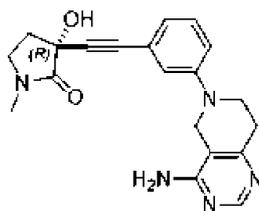
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 80 [(S)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (184 мг, 67%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,06-7,90 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,54-7,38 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Пример 158: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



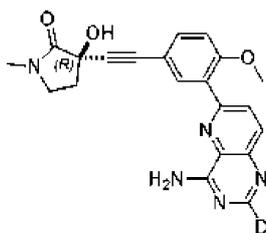
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 82 [(R)-2-(2-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол (162 мг, 58%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,07-7,95 (м, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,55-7,38 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Пример 159: (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



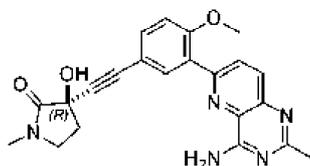
Указанное в заголовке соединение получали аналогично тому, что описано в примере 1, с использованием промежуточного соединения 83 [6-(3-йодфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (26 мг, 15%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{21}N_5O_2$ , 363,2, полученное  $m/z$  364,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,20 (с, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,15-7,07 (м, 2H), 6,84 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 6,55 (уш. с, 2H), 6,06 (уш с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,56 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,38-3,32 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,78 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Пример 160: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



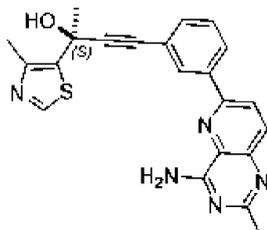
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 8, с использованием промежуточного соединения 72 [(R)-3-гидрокси-3-((4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она] с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (31 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_3$ , 390,2; полученное  $m/z$  391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,20 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,00-7,88 (м, 3H), 7,53 (дд,  $J=2,2$ , 8,6 Гц, 1H), 7,22 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,33-3,32 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H).

Пример 161: (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



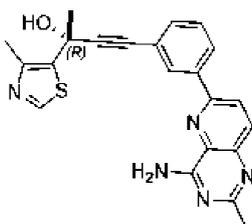
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 72 [(R)-3-гидрокси-3-((4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (36 мг, 35%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_3$ , 403,2, полученное  $m/z$  404,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,84 (уш с, 2H), 7,51 (дд,  $J=2,2$ , 8,6 Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,37-3,34 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,46 (с, 3H), 2,45-2,39 (м, 1H), 2,21-2,12 (м, 1H).

Пример 162: (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 86 [(S)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (251 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 8,35-8,29 (м, 2H), 8,26 (дт,  $J=7,4$ , 1,7 Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,61-7,46 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

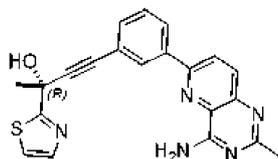
Пример 163: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 87 [(R)-2-(4-метилтиазол-5-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-

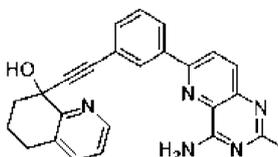
метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ола (240 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,75 (с, 1H), 8,35-8,30 (м, 2H), 8,26 (дт,  $J=7,4, 1,8$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,63-7,43 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (с, 3H).

Пример 164: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



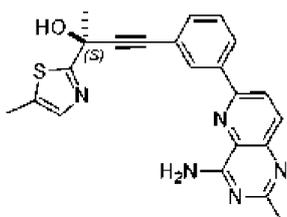
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 54 [(R)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (228 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 387,1; полученное  $m/z$ , 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40-8,34 (м, 1H), 8,31 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,22-8,25 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,63-7,43 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Пример 165: рацемический 8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол.



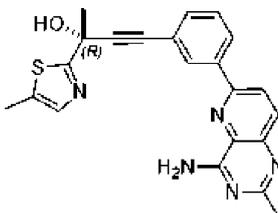
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 89 [рацемического 8-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола] с получением рацемического 8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (11 мг, 4%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{21}N_5O$ , 407,2; полученное  $m/z$  408,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,49-8,41 (м, 1H), 8,36-8,26 (м, 2H), 8,18-8,21 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 1H), 2,91 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,50-2,38 (м, 1H), 2,35-2,23 (м, 1H), 2,08-2,12 (м, 2H).

Пример 166: (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 93 [(S)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (448 мг, 86%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 8,02 (дд,  $J=8,8, 1,1$  Гц, 1H), 7,97 (ддт,  $J=7,9, 2,2, 1,1$  Гц, 1H), 7,52 (дт,  $J=7,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,48 (д,  $J=1,3$  Гц, 3H), 2,05 (с, 3H).

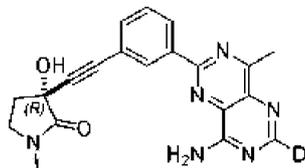
Пример 167: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в

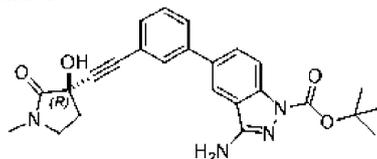
примере 6, с использованием промежуточного соединения 92 [(R)-2-(5-метилтиазол-2-ил)-4-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (404 мг, 78%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 8,02 (дд,  $J=8,8, 1,1$  Гц, 1H), 7,97 (ддт,  $J=7,9, 2,2, 1,1$  Гц, 1H), 7,52 (дт,  $J=7,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,66 (с, 3H), 2,48 (д,  $J=1,3$  Гц, 3H), 2,05 (с, 3H).

Пример 168: (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



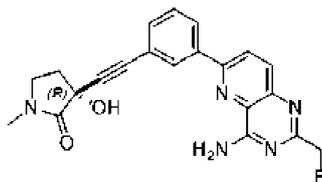
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 8, с использованием промежуточного соединения 94 [6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин-2-d]с получением (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (4,1 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}DN_6O_2$ , 375,2; полученное  $m/z$  376,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,72-8,68 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,40-3,37 (м, 2H), 2,88 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Пример 169: (R)-трет-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат.



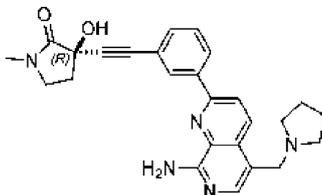
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием трет-бутил 3-амино-5-(3-йодфенил)-1H-индазол-1-карбоксилата из стадии D в промежуточном соединении 95 с получением (R)-трет-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилата (20 мг, 28%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{26}N_4O_4$ , 446,5; полученное  $m/z$  391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,25 (дд,  $J=1,8, 0,8$  Гц, 1H), 8,01 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,87 (дд,  $J=8,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,55-7,49 (м, 1H), 7,45-7,40 (м, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,24-2,15 (м, 1H), 1,60 (с, 9H).

Пример 170: (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



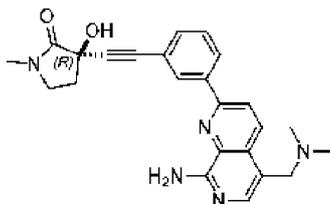
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 96 [6-хлор-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (303 мг, 73%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}FN_5O_2$ , 391,2; полученное  $m/z$  392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,58 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,52-8,44 (м, 1H), 8,41-8,23 (м, 2H), 7,65-7,47 (м, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,46-3,55 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,71-2,55 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H).  $^{19}F$  ЯМР (376 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$ -77,32.

Пример 171: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



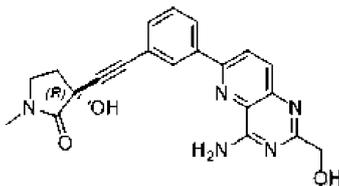
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 133, с использованием калия (пирролидин-1-ил)метилтрифторбората и (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она из Примера 112 с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (20 мг, 13%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{27}N_5O_2$ , 441,5; полученное  $m/z$  442,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,44-8,40 (м, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,03 (с, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,74 (с, 2H), 3,42-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,38 (м, 5H), 2,24-2,17 (м, 1H), 1,66 (д,  $J=6,1$  Гц, 4H).

Пример 172: (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



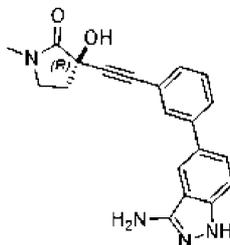
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 133, с использованием калия ((диметиламино)метил)трифторбората и (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она из Примера 112 с получением (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (14 мг, 10%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{25}N_5O_2$ , 415,5; полученное  $m/z$  416,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,50 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,42 (дт,  $J=7,6, 1,7$  Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 8,33 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,59-7,42 (м, 2H), 7,07 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 3,54 (с, 2H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 1H), 2,17 (с, 6H).

Пример 173: (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидрокси)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 97 [(4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ил)метанола] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидрокси)метил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (136 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_3$ , 389,2; полученное  $m/z$  390,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,36 (уш с, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 1H), 8,12 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,59-7,45 (м, 2H), 4,62 (с, 2H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,42-2,21 (м, 1H).

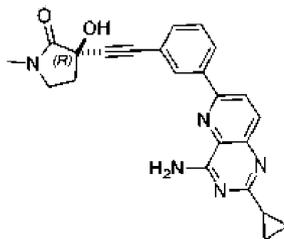
Пример 174: (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 95 5-(3-йодфенил)-1H-индазол-3-амин с получением (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (40 мг, 26%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_4O_2$ , 346,4; полученное  $m/z$  347,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,46 (с, 1H), 8,07 (дд,  $J=1,7, 0,8$  Гц, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,57 (дд,  $J=8,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 7,30 (дд,  $J=8,7, 0,8$  Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,39-3,34 (м, 2H), 2,84-2,77 (м, 3H), 2,45 (ддд,  $J=12,8, 6,2, 5,1$  Гц, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H).

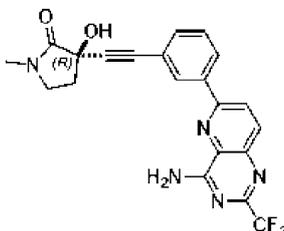
Пример 175: (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-

гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



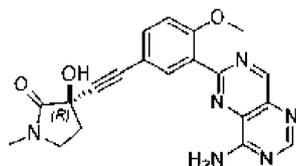
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 98 [6-хлор-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (212 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,2; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,34 (уш с, 1H), 8,26 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,18-8,22 (м, 1H), 8,01 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,44-2,25 (м, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,14-1,18 (м, 2H), 1,06-0,94 (м, 2H).

Пример 176: (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



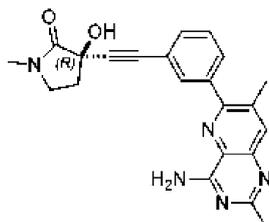
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 99 [6-хлор-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (80 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}F_3N_5O_2$ , 427,1; полученное  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,48-8,35 (м, 2H), 8,35-8,18 (м, 2H), 7,63-7,44 (м, 2H), 3,57-3,42 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58-2,66 (м, 1H), 2,30-2,37 (м, 1H).

Пример 177: (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 137, с использованием промежуточного соединения 101 [(R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он] с получением (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (8,3 мг, 6,2%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_6O_3$ , 390,1; полученное  $m/z$  391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,39 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,31 (уш с, 1H), 8,17 (уш с, 1H), 7,76 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J=2,1, 8,7$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,30-3,28 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H).

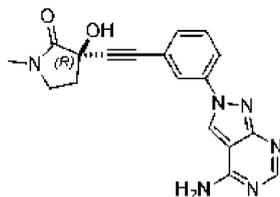
Пример 178: (R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием 6-хлор-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин с получением (R)-3-

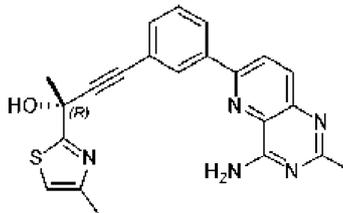
((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (66 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2, полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (с, 1H), 7,76-7,63 (м, 4H), 7,52 (д,  $J=5,0$  Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,38-3,35 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 1H).

Пример 179: (R)-3-((3-(4-амино-2-Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



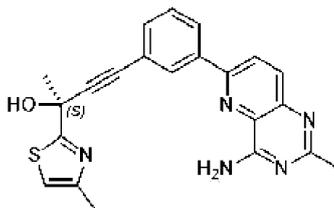
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 102 [2-(3-бромфенил)-2Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-7-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (44,1 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{16}N_6O_2$ , 348,1, полученное  $m/z$  349,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,99 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,83 (с, 2H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 6,57 (с, 1H), 3,39-3,36 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,73-2,67 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H).

Пример 180: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



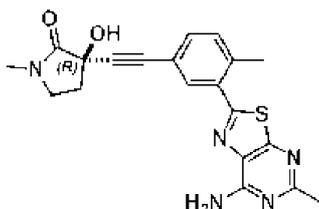
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 104 [(R)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола и 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (143 мг, 86%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (уш с, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61-7,43 (м, 2H), 7,09 (уш с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (уш с, 3H), 1,97 (с, 3H).

Пример 181: (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



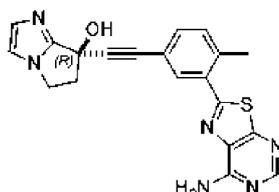
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 103 [(S)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] и 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (151 мг, 90%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5OS$ , 401,1; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37 (уш с, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61-7,43 (м, 2H), 7,09 (уш с, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,44 (уш с, 3H), 1,97 (с, 3H).

Пример 182: (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



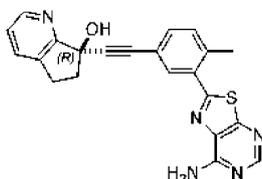
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 2-(5-йод-2-метилфенил)-5-метилтиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амин с получением (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (30 мг, 29%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ , 393,5; полученное  $m/z$  394,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,81 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,48 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,49 (с, 1H), 3,37-3,34 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,48-2,41 (м, 4H), 2,23-2,12 (м, 1H).

Пример 183: (R)-7-[2-[3-(7-Аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол.



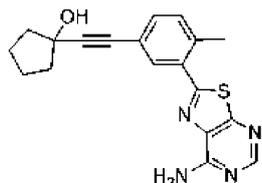
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 10 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-7-ола] с получением (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ола (24 мг, 25%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_6OS$ , 388,5; полученное  $m/z$  389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 7,86 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,79 (с, 2H), 7,51 (дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=1,1$  Гц, 1H), 6,99 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,11-4,00 (м, 2H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 3H).

Пример 184: (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 38 [(R)-7-этинил-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол] с получением (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ола (52 мг, 53%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{17}N_5OS$ , 399,5; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,48-8,42 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,82 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,48 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,61-2,53 (м, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H).

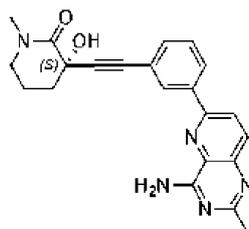
Пример 185: 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием 1-этинилциклопентан-1-ола с получением 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанола (25 мг, 29%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{18}N_4OS$ , 350,4; полученное  $m/z$  351,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 7,80 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,77 (с, 2H), 7,46 (дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,36 (с, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,98-1,82 (м, 5H), 1,80-1,62 (м, 3H).

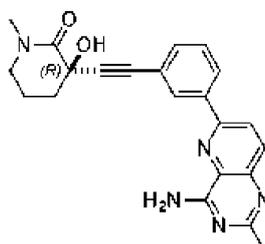
Пример 186: (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпиперидин-2-он.



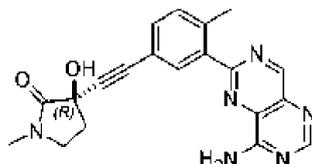
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 107 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она] и 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина с получением (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (138 мг, 86%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,35 (уш с, 1H), 8,31 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,21-8,30 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,31-2,18 (м, 1H), 2,15-1,97 (м, 2H).

Пример 187: (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он.



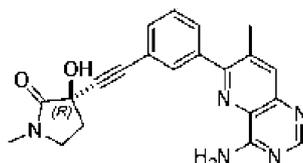
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 106 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она] и 6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (136 мг, 84%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,34 (уш с, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 3,50-3,40 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,55 (с, 3H), 2,31-2,38 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,16-1,98 (м, 2H).

Пример 188: (R)-3-((3-(8-аминопиридо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 137, с использованием промежуточного соединения 109 [(R)-3-((3-(8-((2,4-диметоксибензил)амино)пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она] с получением (R)-3-((3-(8-аминопиридо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (41,5 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_6O_2$ , 374,2; полученное  $m/z$  375,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,43 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,35 (уш с, 1H), 8,21 (уш с, 1H), 8,00 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 2H), 6,47 (с, 1H), 3,34-3,33 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H).

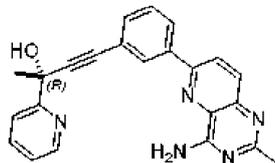
Пример 189: (R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-хлор-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина с получением (R)-3-((3-

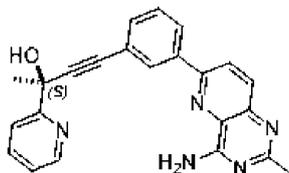
(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (87,3 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,2; полученное  $m/z$  374,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,53 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,36-3,32 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H).

Пример 190: (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол.



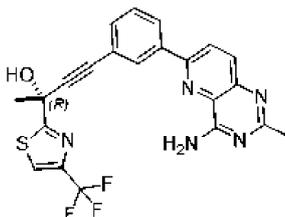
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 111 [(R)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ола (9 мг, 7%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{19}N_5O$ , 381,4; полученное  $m/z$  382,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,61-8,54 (м, 1H), 8,42-8,32 (м, 3H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,88-7,83 (м, 2H), 7,83-7,74 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 1H), 6,37 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Пример 191: (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол.



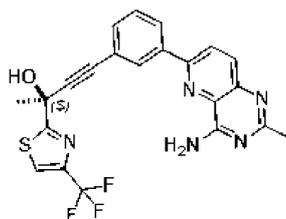
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 112 [(S)-2-(пиридин-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ола (18 мг, 14%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{19}N_5O$ , 381,4; полученное  $m/z$  382,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,61-8,51 (м, 1H), 8,42-8,29 (м, 3H), 8,08-7,95 (м, 2H), 7,89-7,77 (м, 3H), 7,55-7,46 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Пример 192: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



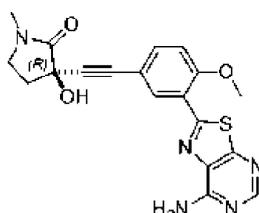
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 113 [(R)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (65 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$ , 455,1; полученное  $m/z$  456,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (уш с, 1H), 8,27 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,14 (уш с, 1H), 8,01 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,59-7,44 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Пример 193: (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



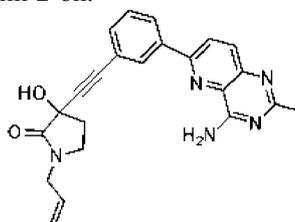
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 114 [(S)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-(трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (83 мг, 44%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{16}F_3N_5OS$ , 455,1; полученное  $m/z$  456,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (уш с, 1H), 8,27 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,14 (уш с, 1H), 8,01 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,59-7,44 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Пример 194: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



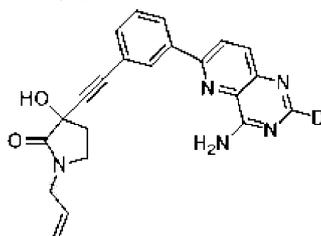
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием Промежуточного соединения 115 [2-(5-йод-2-метоксифенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина] с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (24,6 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная  $C_{19}H_{17}N_5O_3S$ , 395,1, полученное  $m/z$  396,1  $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,52 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,80 (уш с, 2H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,32 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H).

Пример 195: рацемический-1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидроксипирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 116 [рацемического-1-аллил-3-этинил-3-гидроксипирролидин-2-она] с получением рацемического-1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидроксипирролидин-2-она (105 мг, 31%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,2; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,33 (уш с, 1H), 8,27 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,24 (м, 1H), 8,02 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,59-7,43 (м, 2H), 5,78-5,90 (м, 1H), 5,35-5,15 (м, 2H), 3,95-4,00 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 2H), 2,58-2,65 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,28-2,36 (м, 1H).

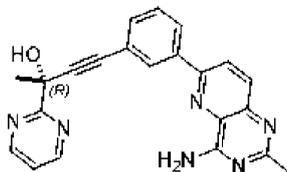
Пример 196: рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидроксипирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-

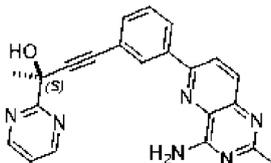
2-d-4-амина] и промежуточного соединения 116 [рацемического-1-аллил-3-этинил-3-гидрокси-пирролидин-2-она] с получением (101 мг, 30%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}DN_5O_2$ , 386,2. полученное  $m/z$  387,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,36 (уш с, 1H), 8,33 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 8,11 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,60-7,44 (м, 2H), 5,78-5,84 (м, 1H), 5,34-5,14 (м, 2H), 3,95-4,00 (м, 2H), 3,56-3,41 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,28-2,36 (м, 1H).

Пример 197: (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



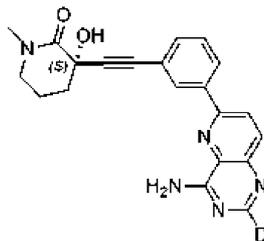
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 118 [(R)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ола (26 мг, 20%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,4; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 8,41-8,36 (м, 2H), 8,36-8,33 (м, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Пример 198: (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



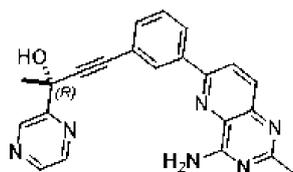
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 119 [(S)-2-(пиримидин-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ола (18 мг, 14%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,4; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,90 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 8,41-8,36 (м, 2H), 8,36-8,33 (м, 1H), 8,07-7,98 (м, 2H), 7,84 (с, 1H), 7,56-7,40 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Пример 199: (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он.



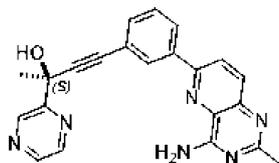
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 107 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она] и промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] с получением (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-она (97 мг, 59%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,2. полученное  $m/z$  375,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,34-8,25 (м, 2H), 8,18-8,22 (м, 1H), 8,08 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 2H), 3,51-3,40 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,31-2,40 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 1H), 2,17-1,97 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 1H).

Пример 200: (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



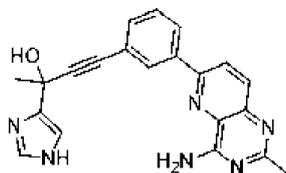
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и Промежуточного соединения 120 [(R)-2-(пиазин-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ола (18 мг, 11%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,4; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,77 (с, 2H), 9,05 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,69-8,61 (м, 3H), 8,51-8,39 (м, 2H), 8,15 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Пример 201: (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ол.



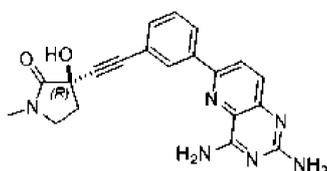
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 121 [(S)-2-(пиазин-2-ил)бут-3-ин-2-ола], с получением (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиазин-2-ил-бут-3-ин-2-ола (18 мг, 11%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O$ , 382,4; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,77 (с, 2H), 9,05 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,69-8,61 (м, 3H), 8,51-8,39 (м, 2H), 8,15 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,61-7,51 (м, 2H), 6,68 (с, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Пример 202: рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол.



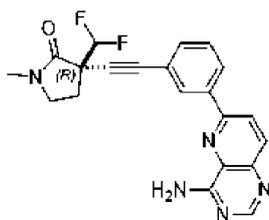
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и 2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола с получением рацемического-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола (18 мг, 14%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}N_6O$ , 370,4; полученное  $m/z$  371,1  $[M+H]^+$ .

Пример 203: (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



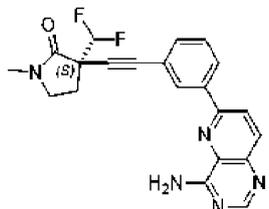
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 122 [6-(3-бромфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диамина] с получением (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (16,3 мг, 6,8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{18}N_6O_2$ , 374,2, полученное  $m/z$  375,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,31 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 2H), 7,71 (уш с, 1H), 7,62 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,54-7,40 (м, 3H), 6,37 (уш с, 2H), 3,37 (т,  $J=6,5$  Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 1H).

Пример 204. (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он.



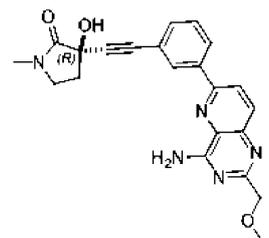
В микроволновую виалу помещали промежуточное соединение 123 [3-(дифторметил)-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (360 мг)], 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (208 мг, 1,15 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (936 мг, 2,87 ммоль), 1,4-диоксан (8 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Полученную смесь продували Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладием(II) (80 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь продували Ag еще 5 мин и затем нагревали при 110°C в микроволновом реакторе в течение 1 ч перед охлаждением до к.т. Смесь промывали H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 4). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (Xtimate C18 250×50 мм × 10 мкм, элюент: 20% до 50% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с (0,04% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O и 10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)) для получения рацемического-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-она (140 мг) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 393,1; полученное m/z 394,2 [M+H]<sup>+</sup>. Энантиомеры рацемического 3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-она (140 мг) разделяли с помощью хиральной препаративной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30 мм × 5 мкм, элюент: от 25% до 25% (об./об.) сверхкритический CO<sub>2</sub> в EtOH и H<sub>2</sub>O с 0,1% NH<sub>3</sub>) с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-она (37,9 мг, 27%) в виде белого твердого вещества и (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-она (Пример 205, 28,3 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. Данные для (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-она: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 393,1; полученное m/z 394,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55-8,38 (м, 4H), 8,24 (уш с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (уш с, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 6,56-6,23 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,62-2,54 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H).

Пример 205: (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он.



Хиральное разделение, описанное в примере 204, позволило получить ((S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он (28,3 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O, 393,1; полученное m/z 394,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55-8,38 (м, 4H), 8,24 (уш с, 1H), 8,14 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01 (уш с, 1H), 7,63-7,51 (м, 2H), 6,56-6,23 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,61-2,54 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H).

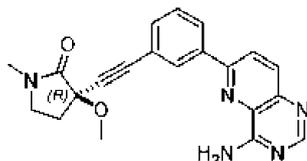
Пример 206: (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием Промежуточного соединения 124 [6-хлор-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (187 мг, 69%) в виде желтого твердого

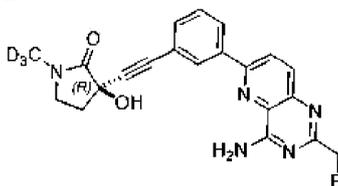
вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_3$ , 403,2; полученное  $m/z$  404,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,38-8,34 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 8,12 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,54-3,45 (м, 5H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,32-2,38 (м, 1H).

Пример 207: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он.



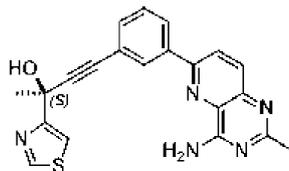
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием промежуточного соединения 126 [(R)-3-метокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она] с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-она (50,9 мг, 24%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,2; полученное  $m/z$  374,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,55-8,45 (м, 3H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (уш с, 1H), 8,13 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,00 (уш с, 1H), 7,62-7,54 (м, 2H), 3,51 (с, 3H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,53-2,52 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H).

Пример 208: (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он.



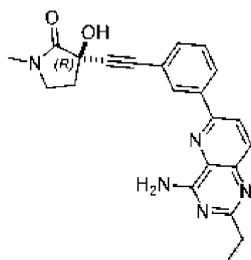
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 127 [(R)-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-пирролидин-2-она] и промежуточного соединения 96 [6-хлор-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он (41 мг, 18%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{15}D_3FN_5O_2$ , 394,2; полученное  $m/z$  395,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31 (уш с, 1H), 8,27 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,18 (дт,  $J=7,7$ , 1,6 Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 2H), 5,40 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 3,59-3,40 (м, 2H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,44-2,25 (м, 1H).

Пример 209: (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол.



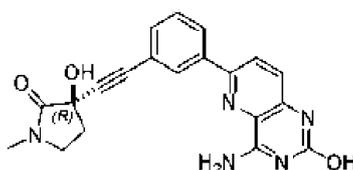
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 129 [(S)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ола (24 мг, 18%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5OS$ , 387,5; полученное  $m/z$  388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,09 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

Пример 210: (R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



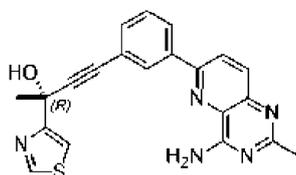
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием [6-хлор-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (201 мг, 97%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,39-8,34 (м, 1H), 8,30 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,23 (дт,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,80 (к,  $J=7,6$  Гц, 2H), 2,57-2,63 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 1,37 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

Пример 211: (R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



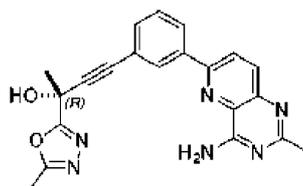
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 131 [4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-2-ола] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (15,4 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_3$ , 375,1, полученное  $m/z$  376,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,84 (с, 1H), 8,35-8,31 (м, 1H), 8,30-8,26 (м, 2H), 8,18-8,01 (м, 2H), 7,59 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,39-3,38 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).

Пример 212: (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 128 [(R)-2-(тиазол-4-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ола (22 мг, 16%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5OS$ , 387,5; полученное  $m/z$  388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,09 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,87 (с, 3H).

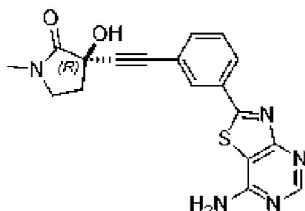
Пример 213: (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 14 [(R)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ола (75 мг, 46%) в виде светло-серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}N_6O_2$ , 386,2; полученное  $m/z$  387,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,39 (уш с, 1H), 8,32 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 8,26 (дт,  $J=7,8, 1,5$  Гц, 1H), 8,04-8,10 (м, 1H), 7,64-7,46 (м, 2H), 2,59 (с, 3H),

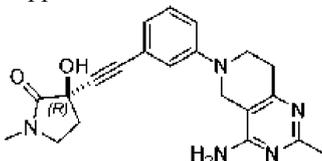
2,55 (с, 3H); 2,02 (уш с, 3H).

Пример 214: (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



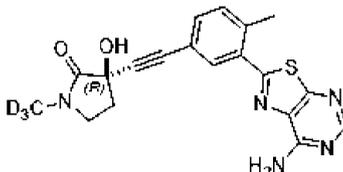
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 132 [2-(3-йодфенил)тиазоло[4,5-d]пиримидин-7-амин] с получением (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (21,7 мг, 20,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{18}H_{15}N_5O_2S$  365,1, полученное  $m/z$  366,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 7,69 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,68-2,56 (м, 1H), 2,39-2,28 (м, 1H).

Пример 215: (R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



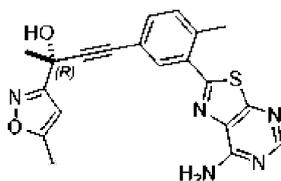
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 133 [6-(3-йодфенил)-2-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (21 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{23}N_5O_2$ , 377,2, полученное  $m/z$  378,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  7,29-7,21 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,10-7,07 (м, 1H), 6,83 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,72 (с, 2H), 6,42 (с, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,54 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 3,33-3,32 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,73-2,68 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H).

Пример 216: (R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 45 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-(метил- $d_3$ )пирролидин-2-он] с получением (R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтириометил)пирролидин-2-она (21 мг, 22%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{14}D_3N_5O_2S$ , 382,4; полученное  $m/z$ , 383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 7,84 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,49 (дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).

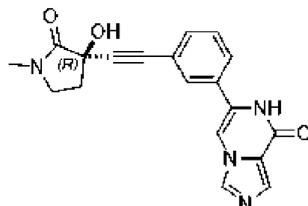
Пример 217: (R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 32 [(R)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола] с получением (R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ола (54 мг, 56%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2S$ , 391,5; полученное  $m/z$  392,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )

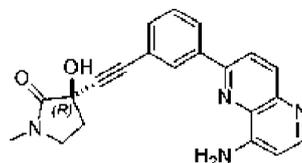
$\delta$  8,33 (с, 1H), 7,83 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,78 (с, 2H), 7,50 (дд,  $J=7,8, 1,8$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,41-6,27 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 2,41 (д,  $J=0,9$  Гц, 3H), 1,80 (с, 3H).

Пример 218: (R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-а]пирозин-8-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 134 [5-(3-йодфенил)-1-метил-1H-пирозоло[4,3-*b*]пиридин-3-амин] с получением (R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-а]пирозин-8-она (10 мг, 10%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{19}H_{16}N_4O_3$ , 348,4; полученное  $m/z$  349,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  10,34 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=0,8$  Гц, 1H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,72-7,67 (м, 1H), 7,52-7,43 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,24-2,14 (м, 1H).

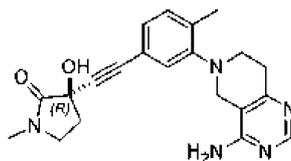
Пример 219: (R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Стадия А: промежуточное соединение 135 трет-бутил-(6-(3-бромфенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамат (73 мг, 0,18 ммоль) добавляли к раствору (R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (32,8 мг, 0,24 ммоль), ТЕА (1 мл) и DMF (1 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(PPh_3)_2Cl_2$  (13 мг, 0,02 ммоль) и CuI (6,9 мг, 0,04 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем нагревали при  $100^\circ C$  в течение 2 ч перед ее охлаждением до к.т. Суспензию фильтровали через слой диатомита, такой как Celite®, и промывали этот слой метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат, затем градиент от 1:0 до 4:1, дихлорметан/метанол) с получением трет-бутил-(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамата (150 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{26}H_{26}N_4O_4$ , 458,2, полученное  $m/z$  459,2  $[M+H]^+$ .

Стадия В: в колбу помещали HCl (0,1 мл, 4 М в MeOH), трет-бутил-(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-1,5-нафтиридин-4-ил)карбамат (140 мг) и HCOOH (2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18 250×50 мм, 10 мкм (элюент: 18% до 48% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,04%  $NH_3 \cdot H_2O$  и 10 mM  $NH_4HCO_3$ ) с получением (R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (2,0 мг) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}N_4O_2$ , 358,1, полученное  $m/z$  359,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49-8,41 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,30-8,14 (м, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 7,26 (уш с, 2H), 6,80 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 3,41-3,39 (м, 1H), 3,39-3,38 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H).

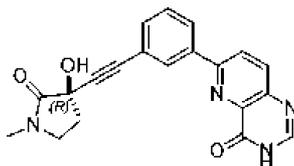
Пример 220: (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 136 [6-(5-йод-2-метилфенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (10,6 мг, 14%) в виде серого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{23}N_5O_2$ , 377,2, полученное  $m/z$  378,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,19 (с, 1H), 7,25-7,16 (м, 2H), 7,09-7,02 (м, 1H), 6,69 (уш. с, 2H), 6,40 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 3,33-3,32 (м, 2H), 3,14 (т,  $J=5,6$  Гц, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,80-2,72 (м, 2H), 2,44-

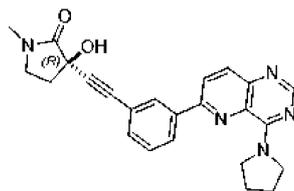
2,37 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,22-2,12 (м, 1H).

Пример 221: (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он.



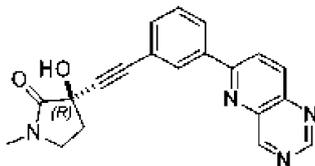
В герметичный флакон помещали промежуточное соединение 137 [6-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он (90 мг, 0,39 ммоль)], промежуточное соединение 4 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (130 мг, 0,38 ммоль)],  $K_3PO_4$  (246 мг, 1,16 ммоль), 1,4-диоксан (12 мл) и  $H_2O$  (3 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(dtbpf)Cl_2$  (28 мг, 0,043 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при  $100^\circ C$  в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с последующей препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (DuraShell  $150 \times 25$  мм, 5 мкм (элюент: от 9% до 37% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,2%  $HCOOH$ ) с получением (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (12,5 мг, 9%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_4O_3$ , 360,1, полученное  $m/z$  361,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  12,60 (уш. с., 1H), 8,43 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,29-8,27 (м, 1H), 8,21-8,18 (м, 1H), 8,16-8,12 (м, 2H), 7,57-7,49 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,43-2,41 (м, 1H), 2,21-2,13 (м, 1H).

Пример 222: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



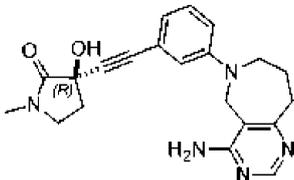
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 138 [6-хлор-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (224, 89%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_2$ , 413,2; полученное  $m/z$  414,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,58 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,00-7,93 (м, 3H), 7,47 (дт,  $J=7,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,40 (тд,  $J=7,7$ , 0,6 Гц, 1H), 4,38-4,50 (м, 3H), 3,84-3,90 (м, 2H), 3,48-4,52 (м, 1H), 3,38-3,42 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,64-2,70 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 1H), 2,10-2,16 (м, 2H), 1,98-2,08 (м, 2H).

Пример 223: ((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



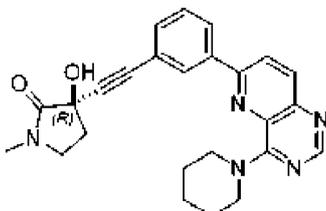
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием 6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидина с получением ((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (52,3 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}N_4O_2$ , 344,1, полученное  $m/z$  345,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,77 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H).

Пример 224: (R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-c]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



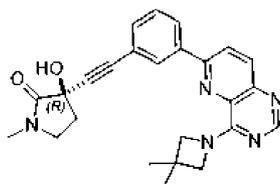
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 139 [6-(3-йодфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-пиримидо[5,4-с]азепин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6-Н-пиримидо[5,4-с]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (27,5 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{23}N_5O_2$  377,2, полученное  $m/z$  378,2  $[M+1]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,05 (с, 1H), 7,10-7,00 (м, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,74-6,66 (м, 2H), 6,56 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,76-3,62 (м, 2H), 3,29-3,25 (м, 2H), 2,86-2,78 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H).

Пример 225: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



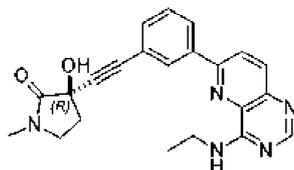
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 140 [6-хлор-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (315 мг, 92%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}N_5O_2$ , 427,2; полученное  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,19 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,12-8,05 (м, 2H), 7,57-7,44 (м, 2H), 4,47 (уш с, 4H), 3,56-3,43 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,57-2,62 (м, 1H), 2,28-2,38 (м, 1H), 1,84 (уш с, 6H).

Пример 226: (R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



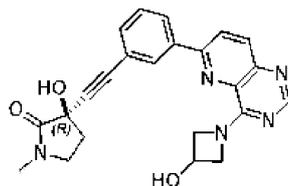
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 141 [6-хлор-4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (128 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}N_5O_2$ , 427,2; полученное  $m/z$  428,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,16-8,13 (м, 1H), 8,08-8,14 (м, 1H), 8,04 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,57-7,41 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,06 (с, 2H), 3,53-3,43 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H), 1,43 (с, 6H).

Пример 227: (R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



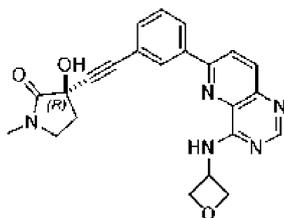
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 142 [6-хлор-N-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (182 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,41 (с, 1H), 8,39-8,34 (м, 1H), 8,27 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,19-8,24 (м, 1H), 8,06 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,59-7,41 (м, 2H), 3,70 (к,  $J=7,2$  Гц, 2H), 3,56-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H), 1,34 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Пример 228: (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он.



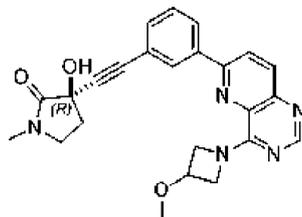
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 143 [1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-ола] с получением (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она (51 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_3$ , 415,2; полученное  $m/z$  416,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,32 (с, 1H), 8,19 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 8,09 (уш с, 1H), 8,06-7,96 (м, 2H), 7,54-7,42 (м, 2H), 5,15-5,22 (м, 1H), 4,82-4,67 (м, 2H), 4,55-4,60 (м, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,56-3,39 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,28-2,36 (м, 1H).

Пример 229: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



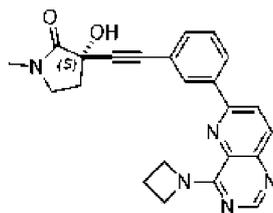
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 144 [6-хлор-N-(оксетан-3-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (68 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_3$ , 415,2; полученное  $m/z$  416,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,23-8,16 (м, 2H), 8,03 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,56-7,40 (м, 2H), 5,29-5,35 (м, 1H), 5,00 (т,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,88 (т,  $J=6,7$  Гц, 2H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,34 (м, 1H).

Пример 230: (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 145 [6-хлор-4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она (111 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_3$ , 429,2; полученное  $m/z$  430,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,10-8,15 (м, 1H), 8,07-7,93 (м, 3H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,41 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 5,24-5,10 (м, 1H), 4,94-4,78 (м, 1H), 4,52-4,60 (м, 1H), 4,40-4,45 (м, 1H), 4,25-4,30 (м, 1H), 4,05-4,10 (м, 1H), 3,57-3,44 (м, 1H), 3,42 (с, 4H), 2,97 (с, 3H), 2,64-2,69 (м, 1H), 2,38-2,44 (м, 1H).

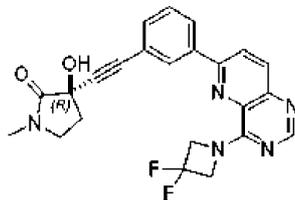
Пример 231: (S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием 4-(азетидин-1-ил)-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина и (S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она с получением (S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

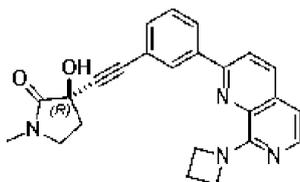
метилпирролидин-2-она (172 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_3O_2$ , 399,45; полученное  $m/z$  400,05  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,29 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,04 (т,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,99 (дт,  $J=7,7, 1,5$  Гц, 1H), 7,94 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,56-7,39 (м, 2H), 4,88 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 4,33 (т,  $J=7,8$  Гц, 2H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,56-2,45 (м, 2H), 2,30-2,38 (м, 1H).

Пример 232: (R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



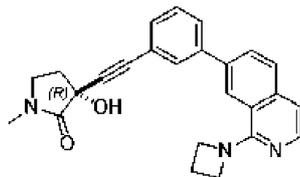
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 146 [6-хлор-4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (128 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{19}F_2N_5O_2$ , 435,2; полученное  $m/z$  436,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,64 (с, 1H), 8,20 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,00-7,92 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 5,27 (уш с, 2H), 4,72 (уш с, 2H), 4,10 (с, 1H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,40-3,44 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,38-2,42 (м, 1H).

Пример 233: (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



В микроволновую вialу помещали промежуточное соединение 148 [8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)-1,7-нафтиридин (100 мг, 0,29 ммоль)], промежуточное соединение 2 [(R)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (100 мг, 0,72 ммоль)],  $Et_3N$  (5 мл) и DMF (5 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали дихлоробис(трициклогексилфосфин)палладием(II) (40,0 мг, 0,03 ммоль) и CuI (20,0 мг, 0,11 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин, а затем подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 2 ч. После того как реакцию смесь остывала до к. т., суспензию фильтровали через слой диатомита, такого как Celite®, и промывали этот слой этилацетатом (10 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат, затем градиент от 1:0 до 5:1, этилацетат/метанол). Дополнительная очистка с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Xtimate C18 250x50 мм, 10 мкм (элюент: от 35% до 65% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,04%  $NH_3 \cdot H_2O + 10$  mM  $NH_4HCO_3$ ) с получением (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (60,6 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{22}N_4O_2$ , 398,2; полученное  $m/z$  399,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,33-8,28 (м, 1H), 8,26-8,19 (м, 3H), 7,96 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,62-7,51 (м, 2H), 6,98 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,55 (с, 4H), 3,42-3,37 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 1H).

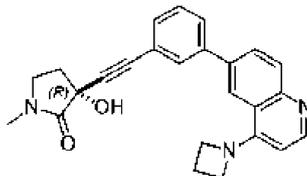
Пример 234: (R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 149 [1-(азетидин-1-ил)-7-бромизохинолина] с получением (R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (65,7 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{23}N_5O_2$ , 397,2; полученное  $m/z$  398,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,13 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 2H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,84-7,75 (м, 2H), 7,57-7,42 (м, 2H), 7,09 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,43

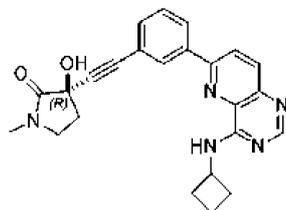
(т, J=7,5 Гц, 4H), 3,39-3,37 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,45-2,43 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 2H), 2,24-2,16 (м, 1H).

Пример 235: (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



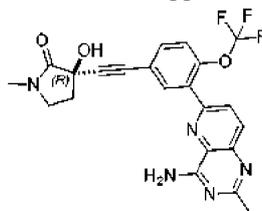
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 150 [4-(азетидин-1-ил)-6-бромхинолина] с получением (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (12,9 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 397,2; полученное m/z 398,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,42 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,97-7,87 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,43 (т, J=7,5 Гц, 4H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49-2,47 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 2H), 2,24-2,16 (м, 1H).

Пример 236: (R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 151 [6-хлор-N-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (178 мг, 97%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 413,2; полученное m/z 414,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (с, 1H), 8,41-8,36 (м, 1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=7,8, 1,3 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,61-7,44 (м, 2H), 4,82-4,75 (м, 1H), 3,54-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,44-2,50 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 3H), 1,78-1,82 (м, 2H).

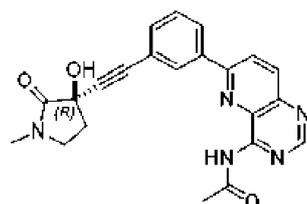
Пример 237: (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 127 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)пирролидин-2-она] с получением

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (50 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 457,4; полученное m/z 458,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,09 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,05-8,00 (м, 2H), 7,93-7,83 (м, 2H), 7,66 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,38-3,33 (м, 2H), 2,80 (с, 3H), 2,48-2,42 (м, 4H), 2,23-2,17 (м, 1H).

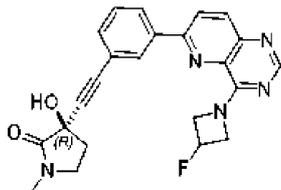
Пример 238: (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид.



Во флакон при к.т., содержащий пример 12 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-

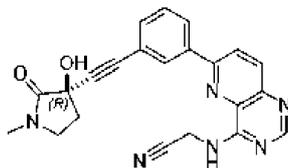
ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (45 мг, 0,13 ммоль)], последовательно добавляли 1,4-диоксан (5 мл), пиридин (25  $\mu$ л, 0,5 ммоль) и уксусный ангидрид (26 мг, 0,25 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 45°C, и через 2 ч она становилась бесцветным гомогенным раствором. Через 17 ч дополнительно добавляли уксусный ангидрид (25  $\mu$ л) и реакцию смесь нагревали при 85°C. Через 3 ч реакцию смесь концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC с получением (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамида (43 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_3$ , 401,2; полученное  $m/z$  402,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,81 (уш с, 1H), 8,96 (уш с, 1H), 8,34 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,14-7,99 (м, 2H), 7,54 (дт,  $J=7,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,44 (тт,  $J=7,7$ , 0,7 Гц, 1H), 3,62-3,33 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 2,65-2,72 (м, 1H), 2,39-2,46 (м, 1H).

Пример 239: (R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



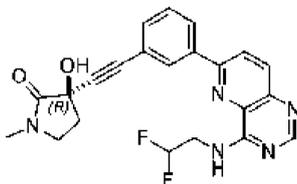
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 152 [6-хлор-4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (135 мг, 77%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}FN_5O_2$ , 417,2; полученное  $m/z$  418,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,02 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,99-7,92 (м, 2H), 7,50 (дт,  $J=7,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,42 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5,58-5,62 (м, 1H), 5,5,44-5,46 (м, 1H), 5,20-5,26 (м, 1H), 5,16-4,91 (м, 1H), 4,66-4,72 (м, 1H), 4,48-4,52 (м, 1H), 4,21-3,96 (м, 1H), 3,50-3,54 (м, 1H), 3,40-3,44 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,62-2,70 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 1H).

Пример 240: (R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 153 [2-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино]ацетонитрила], с получением (R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрила (124 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}N_6O_2$ , 398,2; полученное  $m/z$  399,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,41 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J=9,1$ , 2,9 Гц, 1H), 8,24 (дт,  $J=7,8$ , 1,7 Гц, 1H), 8,16 (дд,  $J=8,9$ , 1,9 Гц, 1H), 7,60-7,43 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,62 (дд,  $J=12,9$ , 6,5, 4,6 Гц, 1H), 2,41-2,22 (м, 1H).

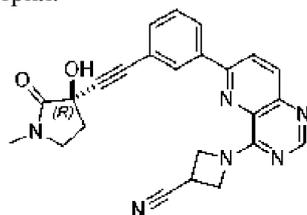
Пример 241: (R)-3-((3-(4-(2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 154 [6-хлор-N-(2,2-дифторэтил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина], с получением (R)-3-((3-(4-(2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (118 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}F_2N_5O_2$ , 423,2; полученное  $m/z$  424,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,13-8,01 (м, 2H), 7,95-8,02 (м, 1H), 7,54-7,44 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 6,14 (тт,  $J=56,1$ , 4,2 Гц, 1H), 4,48-4,58 (м, 1H), 4,08-4,18 (м, 2H), 3,59-3,35 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,64-2,70 (м, 1H), 2,39-2,44 (м, 1H).

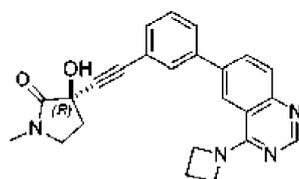
Пример 242: (R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-

d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил.



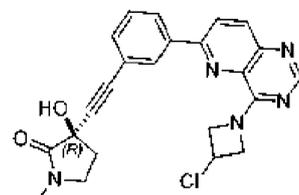
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 155 [1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрила], с получением (R)-1-(6-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрила (105 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{20}N_6O_2$ , 424,2; полученное  $m/z$  425,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,39 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,04-7,93 (м, 3H), 7,56-7,35 (м, 2H), 5,24-5,11 (м, 1H), 5,00-5,04 (м, 1H), 4,71-4,56 (м, 1H), 4,45-4,51 (м, 1H), 3,91-4,01 (м, 1H), 3,56-3,40 (м, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,30-2,36 (м, 1H).

Пример 243: (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



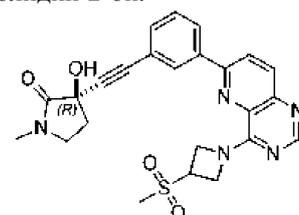
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 156 [4-(азетидин-1-ил)-6-бромхиназолина], с получением (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (27 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{22}N_4O_2$ , 398,2; полученное  $m/z$  399,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,46 (с, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 7,83-7,79 (м, 1H), 7,79-7,76 (м, 2H), 7,56-7,51 (м, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,60 (уш. с., 4H), 3,39-3,37 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 2H), 2,45-2,42 (м, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H).

Пример 244: (R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 157 [6-хлор-4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (160 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}ClN_5O_2$ , 433,1; полученное  $m/z$  434,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,96 (д,  $J=30,6$  Гц, 3H), 7,54-7,31 (м, 2H), 5,43 (с, 1H), 5,09-4,66 (м, 3H), 4,58-4,31 (м, 2H), 3,49-3,55 (м, 1H), 3,40-3,44 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,40-2,44 (м, 1H).

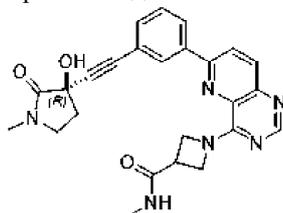
Пример 245: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 158 [6-хлор-4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (138 мг, 86%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{23}N_5O_4S$ , 477,2;

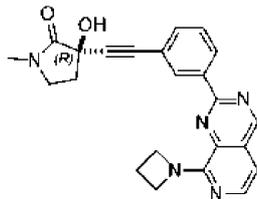
полученное  $m/z$  478,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,19-7,98 (м, 3H), 7,47 (д,  $J=17,1$  Гц, 2H), 5,28 (д,  $J=20,0$  Гц, 2H), 4,75-4,60 (м, 2H), 4,54 (т,  $J=8,5, 5,3$  Гц, 1H), 3,54-3,39 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,61 (ддд,  $J=13,0, 7,0, 3,8$  Гц, 1H), 2,32 (дт,  $J=13,0, 7,6$  Гц, 1H).

Пример 246: (R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид.



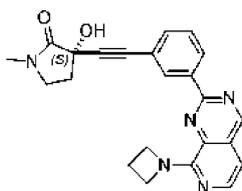
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 25, с использованием промежуточного соединения 159 [1-(6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид], с получением (R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид (111 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{24}N_6O_3$ , 456,2; полученное  $m/z$  457,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,33 (с, 1H), 8,19 (дд,  $J=8,9, 1,1$  Гц, 1H), 8,05-8,08 (м, 1H), 8,07,80-8,20 (м, 2H), 7,52-7,38 (м, 2H), 5,13-4,97 (м, 2H), 4,53-4,37 (м, 2H), 3,60-3,70 (м, 1H), 3,57-3,43 (м, 2H), 2,94 (д,  $J=3,4$  Гц, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,58-2,62 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 1H).

Пример 247: (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



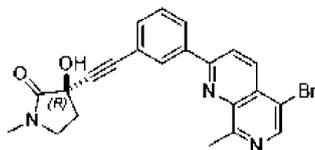
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием промежуточного соединения 160 [8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина], с получением (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (53 мг, 45%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,17; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,50 (с, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,35-8,27 (м, 1H), 7,92 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 7,03 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 4,59 (с, 5H), 3,34-3,29 (м, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,19-2,08 (м, 1H).

Пример 248: (S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



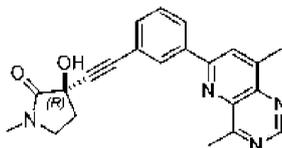
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 160 [8-(азетидин-1-ил)-2-(3-бромфенил)пиридо[3,4-d]пиримидина] и промежуточного соединения 3 [(S)-3-этинил-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он], с получением (S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (24 мг, 21%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,17; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9,51 (с, 1H), 8,48-8,44 (м, 1H), 8,43-8,38 (м, 1H), 8,10 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,56 (каж с, 6H), 3,41-3,34 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H).

Пример 249: (R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



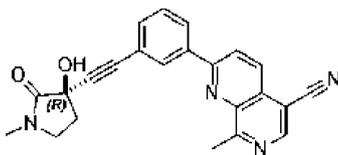
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 161 [5-бром-2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридина], с получением (R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (45,3 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{18}BrN_3O_2$  435,1; полученное  $m/z$  436,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,69 (с, 1H), 8,61-8,57 (м, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,40-8,34 (м, 2H), 7,67-7,59 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,40-3,38 (м, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,47-2,45 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Пример 250. (R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



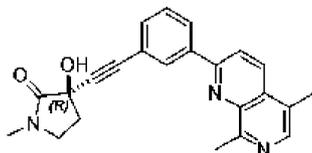
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 162 [6-хлор-4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (80 мг, 33%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{20}N_4O_2$ , 372,2, полученное  $m/z$  373,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (с, 1H), 8,58-8,54 (м, 1H), 8,37-8,31 (м, 2H), 7,65-7,58 (м, 2H), 6,54-6,52 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,83 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,27-2,18 (м, 1H).

Пример 251: (R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил.



Во флакон помещали Пример 249 [(R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (100 мг, 0,23 ммоль)],  $Zn(CN)_2$  (135 мг, 1,15 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (44 мг, 0,09 ммоль), цинковую пыль (9,0 мг, 0,14 ммоль) и DMF (5 мл). Полученную смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd_2(dba)_3$  (42 мг, 0,05 ммоль). Смесь барботировали Ag еще в течение еще 5 мин и затем нагревали при 100°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до к.т. Суспензию фильтровали, а фильтровальный осадок промывали этилацетатом (20 мл). Фильтрат сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 10:1 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с последующей очисткой с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston Prime NX-C18 150x30 мм x 5 мкм, элюент: от 40 до 70% (об./об.)  $CH_3CN$  и  $H_2O$  с 0,05%  $NH_3 \cdot H_2O$  + 10 mM  $NH_4HCO_3$ ) с получением (R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрила (25,5 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{18}N_4O_2$ , 382,1, полученное  $m/z$  383,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,50 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,30-8,20 (м, 3H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,55-7,46 (м, 1H), 3,75-3,70 (м, 1H), 3,58-3,49 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,00 (с, 3H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,48-2,38 (м, 1H).

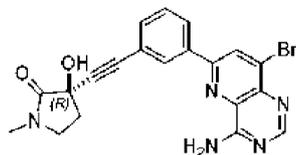
Пример 252. (R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Во флакон помещали пример 249 (R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (70,0 мг, 0,16 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинан (0,05 мл, 50% в ТГФ, 0,17 ммоль),  $K_2CO_3$  (0,40 мл, 2 М в воде, 0,80 ммоль) и 1,4-диоксан (5 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали  $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$  (13,0 мг, 0,02 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч, после чего охлаждали до к.т. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный  $NaHCO_3$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0:1 до 1:1, петролейный эфир/этилацетат) с последующей дополнительной очисткой с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Boston Green

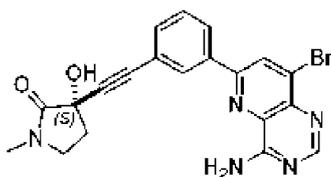
ODS 150×30 мм, 5 мкм, элюент: от 15 до 45% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,225% HCOOH) с получением (R)-3-((3-(5,8-димэтил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (12,1 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 371,2, полученное m/z 372,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,58-8,52 (м, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 8,39-8,33 (м, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 6,54 (с, 1H), 3,40-3,36 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,81 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

Пример 253: (R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



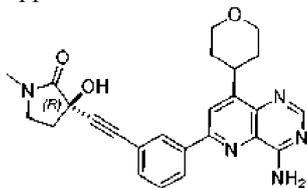
Во флакон помещали промежуточное соединение 163 [6,8-дибромпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (600 мг, 1,97 ммоль)], 3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (337 мг, 0,988 ммоль); K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (838 мг, 3,95 ммоль), 1,4-диоксан (10 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Смесь барботировали Ag в течение 5 мин, а затем обрабатывали Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (161 мг, 0,197 ммоль). Смесь барботировали Ag в течение еще 5 мин и затем полученную смесь подвергали микроволновому облучению при 65°C в течение 1 ч. После этого реакционной смеси давали остыть до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 1:0 до 0:1, петролейный эфир/этилацетат) с последующей дополнительной очисткой с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка Phenomenex Gemini NX-C18 75×30 мм, 3 мкм, элюент: от 40% до 80% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O) с получением рацемического 3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (30 мг, 3,4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 437,1; полученное m/z 438,0 [M+H]<sup>+</sup>. Энантиомеры рацемического 3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (30 мг, 0,068 ммоль) разделяли хиральной СЖХ (DAICEL CHIRALCEL OD-H 250×30 мм, 5 мкм (изократическое элюирование: EtOH (содержащий 0,1% от 25% водн. NH<sub>3</sub>); сверхкритический CO<sub>2</sub>, 50%: 50% до 50%: 50% (об./об.) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (9,4 мг, 31%, >97% э.и.) в виде белого твердого вещества и (S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (пример 254, 6,0 мг, 20%, >97% э.и.). Данные для (R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она: МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 437,05; полученное m/z 438,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (с, 1H), 8,54-8,45 (м, 3H), 8,41 (уш. с., 1H), 8,21 (уш. с., 1H), 7,55 (д, J=5,0 Гц, 2H), 6,48 (уш. с., 1H), 3,41-3,36 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,46 (м, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H).

Пример 254: (S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Хиральное разделение, описанное в примере 253, позволило получить (S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (6,0 мг, 20%, >97% э.и.) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 437,1; полученное m/z 438,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,87 (с, 1H), 8,53-8,43 (м, 3H), 8,40 (уш. с., 1H), 8,20 (уш. с., 1H), 7,54 (д, J=5,1 Гц, 2H), 6,48 (уш. с., 1H), 3,40-3,37 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

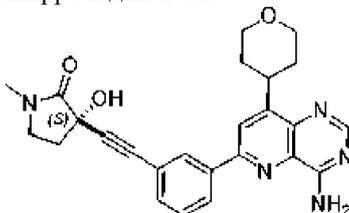
Пример 255: (R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 165 [6-хлор-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ

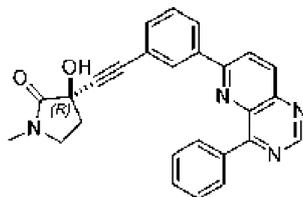
(колонка Phenomenex Gemini-NX C18 150×30 мм, 5 мкм, элюент: от 25% до 55% (об./об.) CH<sub>3</sub>CN и H<sub>2</sub>O с 0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O+10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (60 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 443,2, полученное m/z 444,1[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55-8,43 (м, 3H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (уш с, 1H), 7,96 (уш с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H).

Пример 256: (S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



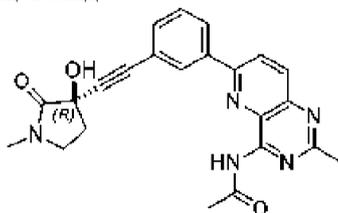
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 221, с использованием промежуточного соединения 165 [6-хлор-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 5 [(S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она], с получением (S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (10,1 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 443,2, полученное m/z 444,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,55-8,43 (м, 3H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (уш с, 1H), 7,96 (уш с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 4,07-3,98 (м, 2H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,63-3,51 (м, 2H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,59-2,54 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 2H).

Пример 257: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 166 [6-хлор-4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (47,7 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 420,2, полученное m/z 421,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,72 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42-8,37 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,32-8,27 (м, 1H), 7,68-7,63 (м, 3H), 7,62-7,57 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 3,42-3,36 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H).

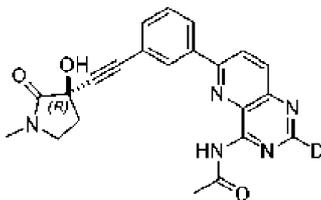
Пример 258: (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид.



В колбу помещали пример 6 [(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (200 мг, 0,54 ммоль)], 1,4-диоксан (15 мл), пиридин (0,20 мл, 2,53 ммоль) и уксусный ангидрид (0,10 мл, 1,07 ммоль) при к.т. Через 5 ч смесь нагревали при 40°C в алюминиевом колбонагревателе. Через 30 ч содержимое охлаждали до к.т. и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (100% ДХМ с повышением до 5% MeOH-ДХМ) с получением (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамида (202 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>, 415,2; полученное m/z 416,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,40-8,25 (м, 2H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,68-7,45

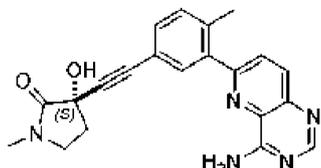
(м, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,37-3,42 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,50-2,41 (м, 1H), 2,19-2,25 (м, 1H).

Пример 259: (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамид.



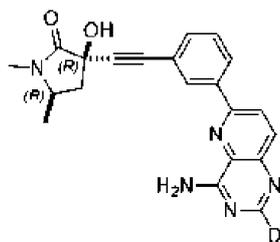
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 258, с использованием примера 8 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она], с получением (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамида (58 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_3$ , 402,2; полученное  $m/z$  403,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,36 (уш с, 1H), 8,33 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,26-8,29 (м, 1H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 1H), 3,57-3,41 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,69-2,56 (м, 4H), 2,30-2,36 (м, 1H).

Пример 260: (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



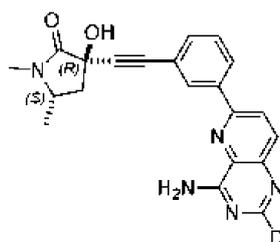
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 3, с использованием промежуточного соединения 5 [(S)-3-гидрокси-1-метил-3-(4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она], с получением (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (61,2 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{19}N_5O_2$ , 373,2; полученное  $m/z$  374,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,44 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,98 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,96-7,84 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 6,46 (с, 1H), 3,33-3,30 (м, 2H), 2,79 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 4H), 2,22-2,12 (м, 1H).

Пример 261: (3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



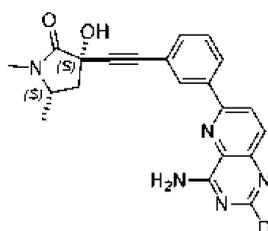
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] и Промежуточного соединения 168 [(3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (600 мг, 56%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,16. полученное  $m/z$  375,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,45-8,41 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,67-3,59 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,74-2,65 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 1H), 1,26 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Пример 262: (3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



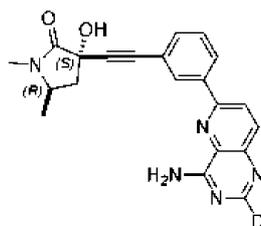
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] и промежуточного соединения 169 [(3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (18 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,16. полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49-8,38 (м, 3H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,12 (дд,  $J=13,2, 5,2$  Гц, 1H), 1,28 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

Пример 263: (3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



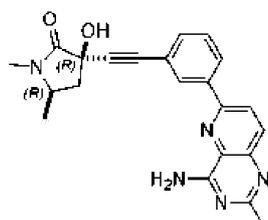
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] и промежуточного соединения 167 [(3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (27 мг, 25%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,16. полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,45-8,41 (м, 2H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 3,67-3,59 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,74-2,65 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 1H), 1,26 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Пример 264: (3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] и промежуточного соединения 170 [(3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (23 мг, 22%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{18}DN_5O_2$ , 374,16. полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,49-8,38 (м, 3H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 6,45 (с, 1H), 3,69-3,58 (м, 1H), 2,77 (с, 3H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,12 (дд,  $J=13,2, 5,2$  Гц, 1H), 1,28 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

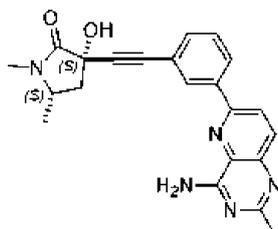
Пример 265: (3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в

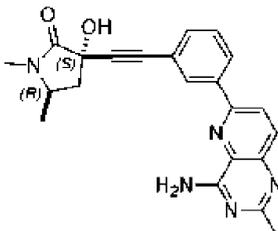
примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 168 [(3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (103 мг, 48%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$ , 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,29 (уш с, 1H), 8,24 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,55-7,41 (м, 2H), 3,80-3,66 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,80 (дд,  $J=12,8, 6,4$  Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,90 (дд,  $J=12,8, 7,4$  Гц, 1H), 1,35 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Пример 266: (3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



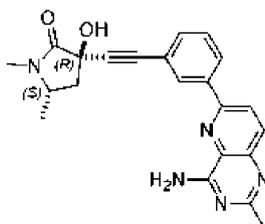
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 167 [(3S,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (190 мг, 89%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$ , 388,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,29 (уш с, 1H), 8,24 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,15-8,19 (м, 1H), 7,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,55-7,41 (м, 2H), 3,80-3,66 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,80 (дд,  $J=12,8, 6,4$  Гц, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,90 (дд,  $J=12,8, 7,4$  Гц, 1H), 1,35 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Пример 267: (3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 170 [(3S,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (89 мг, 83%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$ , 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,38 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 8,24 (дт,  $J=7,6, 1,5$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,9$  Гц, 1H), 7,60-7,44 (м, 2H), 3,84-3,67 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,55 (с, 4H), 2,25 (дд,  $J=13,4, 4,9$  Гц, 1H), 1,37 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

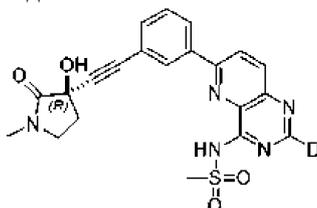
Пример 268: (3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 169 [(3R,5S)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она], с получением (3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она (85 мг, 79%) в виде оранжевого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$ , 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР

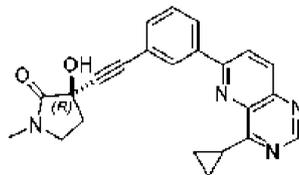
(500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,38 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,32 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,24 (дт, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,60-7,44 (м, 2H), 3,84-3,67 (м, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,55 (с, 4H), 2,25 (дд, J=13,4, 4,9 Гц, 1H), 1,37 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Пример 269: (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид.



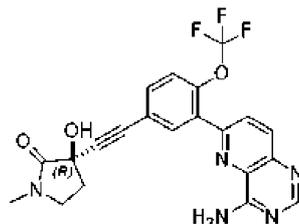
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием для получения промежуточного соединения 171 [N-(6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамида], с получением (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамида (30 мг, 42%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S 438,1, полученное m/z 439,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,28 (уш с, 1H), 8,23-8,11 (м, 2H), 7,48-7,52 (м, 1H), 7,44 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,56-3,40 (м, 5H), 2,94 (с, 3H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,29-2,35 (м, 1H).

Пример 270: (R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 172 [6-хлор-4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (37,4 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>, 384,2, полученное m/z 385,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,12 (с, 1H), 8,38-8,34 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 2H), 3,44-3,38 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,70 (ддд, J=2,4, 6,8, 12,6 Гц, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 1,50-1,46 (м, 2H), 1,44-1,38 (м, 2H).

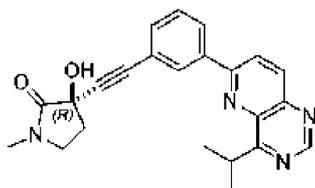
Пример 271: (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием 6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ина и промежуточного соединения 27

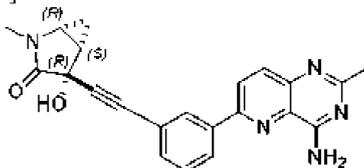
[(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)пирролидин-2-он], с получением (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (41,0 мг, 33%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 443,1, полученное m/z 444,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,47 (с, 1H), 8,24-8,16 (м, 1H), 8,15-8,00 (м, 4H), 7,73-7,65 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ - 56,35 (с, 3F).

Пример 272: (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он.



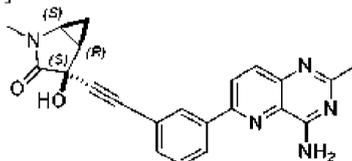
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 173 [6-хлор-4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидина], с получением (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-она (27 мг, 20%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{22}N_4O_2$ , 386,2, полученное  $m/z$  387,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,30 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 8,31-8,10 (м, 3H), 7,71-7,54 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 1H), 4,78-4,58 (м, 1H), 3,66 (с, 1H), 3,60-3,49 (м, 1H), 3,48-3,34 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,77-2,65 (м, 1H), 2,48-2,37 (м, 1H), 1,49 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Пример 273: (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



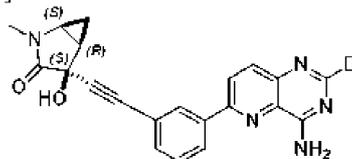
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 175 [(1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она], с получением (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (125 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2$ , 385,2; полученное  $m/z$  386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,82 (ддд,  $J=10,7$ , 8,2, 2,1 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 5,95 (с, 1H), 3,22 (ддд,  $J=7,0$ , 4,7, 2,5 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,17 (ддд,  $J=8,6$ , 6,8, 4,8 Гц, 1H), 1,01 (ддд,  $J=8,6$ , 6,3, 4,7 Гц, 1H), 0,92 (ддт,  $J=7,0$ , 4,1, 1,4 Гц, 1H).

Пример 274: (1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 174 [(1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она], с получением (1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (120 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2$ , 385,2; полученное  $m/z$  386,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,99 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,82 (ддд,  $J=10,7$ , 8,2, 2,1 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 5,95 (с, 1H), 3,22 (ддд,  $J=7,0$ , 4,7, 2,5 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,17 (ддд,  $J=8,6$ , 6,8, 4,8 Гц, 1H), 1,01 (ддд,  $J=8,6$ , 6,3, 4,7 Гц, 1H), 0,92 (ддт,  $J=7,0$ , 4,1, 1,4 Гц, 1H).

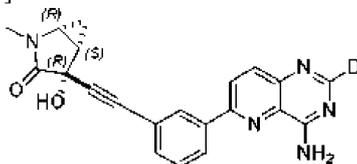
Пример 275: (1S,4S,5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амина] и промежуточного соединения 174 [(1S,4S,5R)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она], с получением (1S,4S,5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (97 мг, 47%) в виде белого

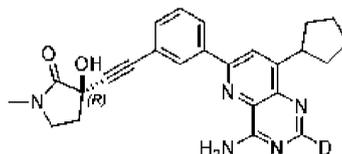
твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 372,1; полученное  $m/z$  373,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,80 (ддд,  $J=7,8, 1,9, 1,2$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,43 (дт,  $J=7,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 3,20-3,25 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,16-2,22 (м, 1H), 1,09-0,88 (м, 2H).

Пример 276: (1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



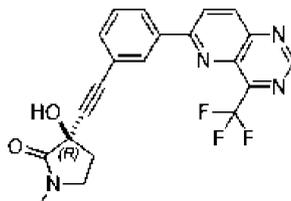
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 117 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-2-d-4-амин] и промежуточного соединения 175 [(1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она], с получением (1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она (102 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}N_5O_2$ , 372,1; полученное  $m/z$  373,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,05 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,80 (ддд,  $J=7,8, 1,9, 1,2$  Гц, 1H), 7,75 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,43 (дт,  $J=7,8, 1,4$  Гц, 1H), 7,33 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 3,20-3,25 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,16-2,22 (м, 1H), 1,09-0,88 (м, 2H).

Пример 277: (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



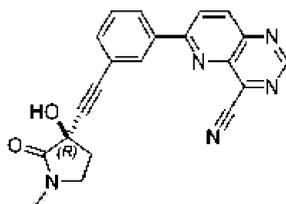
Флакон продували азотом и заполняли примером 8 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-оном (125 мг, 0,34 ммоль)], 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил циклопентанкарбоксилатом (0,13 г, 0,52 ммоль) и [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-С]иридий(III) гексафторфосфатом (7,72 мг, 6,88 мкмоль). Затем добавляли DMSO (2,55 мл) и далее трифторуксусную кислоту (0,106 мл, 1,38 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию фотореактора 450 нм с перемешиванием при 1000 об/мин, вентилятором 3500 об/мин и ЖК 100% в течение 4 ч. После этого добавляли дополнительно 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил циклопентанкарбоксилат (44,6 мг, 0,17 ммоль) и полученную смесь повторно подвергали воздействию фотореактора 450 нм (перемешивание 1000 об/мин, вентилятор 3500 об/мин, ЖК 100%) в течение 2 ч. Полученную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (С18, 10-100% MeCN/ $H_2O$ ) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (25 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{24}DN_5O_2$ , 428,21; полученное  $m/z$  429,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,44 (дт,  $J=7,0, 2,1$  Гц, 1H), 8,43-8,41 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,09 (уш с, 1H), 7,90 (уш с, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 6,47 (уш с, 1H), 4,00 (тт,  $J=9,5, 7,4$  Гц, 1H), 3,37 (дд,  $J=7,2, 5,8$  Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,53-2,45 (м, 1H), 2,21 (дт,  $J=12,8, 7,1$  Гц, 1H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 2H), 1,84-1,69 (м, 4H).

Пример 278: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



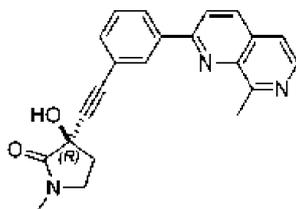
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 178 [6-хлор-4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидина] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она (42,2 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{15}F_3N_4O_2$  412,1, полученное  $m/z$  413,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,49 (с, 1H), 8,52 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,34-8,26 (м, 1H), 8,25-8,20 (м, 1H), 7,65-7,56 (м, 1H), 7,53-7,47 (м, 1H), 3,87 (с, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H).

Пример 279: (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил.



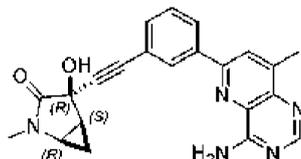
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 179 [6-(3-йодфенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрила] с получением (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрила (14,4 мг, 17%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{15}N_5O_2$ , 369,1, полученное  $m/z$  370,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,61 (с, 1H), 8,90 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,71 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 8,47-8,38 (м, 2H), 7,72-7,63 (м, 2H), 6,57 (с, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H).

Пример 280: (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он.



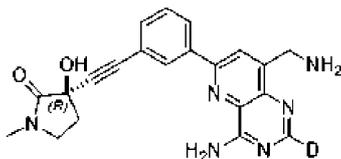
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 180 [2-(3-йодфенил)-8-метил-1,7-нафтиридина] с получением (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (45,9 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_3O_2$ , 357,2, полученное  $m/z$  358,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,52-8,47 (м, 1H), 8,47-8,41 (м, 2H), 8,37-8,33 (м, 2H), 7,77 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 6,56 (с, 1H), 3,38-3,36 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,45 (м, 1H), 2,26-2,17 (м, 1H).

Пример 281: (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 181 [6-хлор-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 182 [(1R,4R,5S)-4-гидрокси-2-метил-4-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он] с получением (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он (15 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}N_5O_2$ , 385,2, полученное  $m/z$  386,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,49-8,44 (м, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,14 (уш. с, 1H), 7,91 (уш. с, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 6,42 (уш. с, 1H), 3,32-3,21 (м, 1H), 2,82 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 0,89-0,83 (м, 1H), 0,68-0,61 (м, 1H).

Пример 282: (R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.

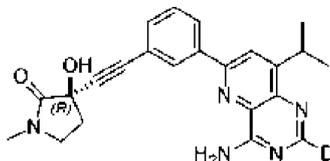


Стадия А: флакон продували  $N_2$  и заполняли примером 8 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-оном (200 мг, 0,551 ммоль)], 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил (трет-бутоксикарбонил)глицинатом (0,826 ммоль) и [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-С]иридий(III) гексафторфосфатом (12,4 мг, 11,0 мкмоль). Затем добавляли DMSO (3,06 мл, 0,180 М) и далее трифторуксусную кислоту (0,170 мл, 2,20 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию

фотореактора 450 нм с перемешиванием при 1000 об/мин, вентилятором 3500 об/мин и ЖК 100% в течение 4 ч. После этого добавляли дополнительное количество 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил (трет-бутоксикарбонил)глицината (0,200 ммоль) и полученную смесь повторно подвергали воздействию фотореактора 450 нм (перемешивание 1000 об/мин, вентилятор 3500 об/мин, ЖК 100%) в течение 2 ч. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C18, 10% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 2 мин, 10-25% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 2 мин, 25-60% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 15 мин, 60-100% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 4 мин) с получением трет-бутил (R)-((4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил-2-d)метил)карбамата (15,0 мг, 5,57%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>DN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>, 489,22; полученное m/z 490,0 [M+H]<sup>+</sup>.

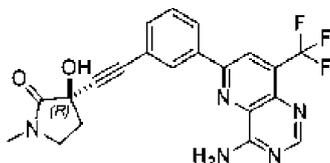
Стадия В: HCl (4 M в диоксане) (0,306 мл, 4,0 M, 1,23 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил (R)-((4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил-2-d)метил)карбамата (15,0 мг, 30,6 мкмоль) в 1,4-диоксане (0,31 мл) при к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C18, 10-50% MeCN/H<sub>2</sub>O, 15 мин) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (9,40 мг, 78,8%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>DN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>, 389,17; полученное m/z 390,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 283: (R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



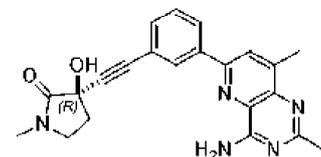
Флакон продували N<sub>2</sub> и заполняли примером 8 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-оном (200 мг, 0,551 ммоль)], 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил изобутиратом (0,826 ммоль) и [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридирил-N]фенил-С]иридий(III) гексафторфосфатом (12,4 мг, 11,0 мкмоль). Затем добавляли DMSO (3,06 мл, 0,180 M) и далее трифторуксусную кислоту (0,170 мл, 2,20 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию фотореактора 450 нм с перемешиванием при 1000 об/мин, вентилятором 3500 об/мин и ЖК 100% в течение 4 ч. После этого добавляли дополнительное количество 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил изобутирата (46,6 мг, 0,200 ммоль) и полученную смесь повторно подвергали воздействию фотореактора 450 нм (перемешивание 1000 об/мин, вентилятор 3500 об/мин, ЖК 100%) в течение 2 ч. Полученный материал очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (C18, 10% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 2 мин, 10-25% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 2 мин, 25-60% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 15 мин, 60-100% MeCN/H<sub>2</sub>O в течение 4 мин) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (22,0 мг, 9,93%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>DN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 402,19; полученное m/z 403,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 284: (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



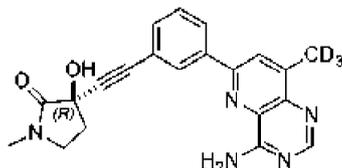
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 183 [6-хлор-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (42 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 427,1, полученное m/z 428,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,70 (с, 1H), 8,59-8,46 (м, 4H), 8,30 (уш. с, 1H), 7,62-7,52 (м, 2H), 6,58 (уш с, 1H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,39 (м, 1H), 2,27-2,16 (м, 1H). <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 60,75 (с, 3F).

Пример 285: (R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



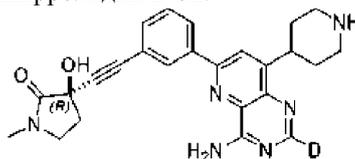
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 184 [6-хлор-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (23,3 мг, 17%) в виде розового твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2, полученное  $m/z$  388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,46-8,29 (м, 3H), 7,98 (уш. с, 1H), 7,79 (уш. с, 1H), 7,59-7,46 (м, 2H), 6,50 (уш. с, 1H), 3,41-3,40 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,49-2,45 (м, 4H), 2,27-2,15 (м, 1H).

Пример 286: (R)-3-((3-(4-амино-8-(метил- $d_3$ )пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



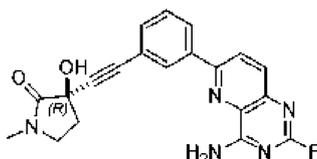
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 185 [6-хлор-8-(метил- $d_3$ )пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(метил- $d_3$ )пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (48,3 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{16}D_3N_5O_2$ , 376,2, полученное  $m/z$  377,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,49-8,34 (м, 4H), 8,13 (уш. с, 1H), 7,92 (уш. с, 1H), 7,59-7,49 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 3,43-3,39 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,44 (м, 1H), 2,26-2,17 (м, 1H).

Пример 287: (R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



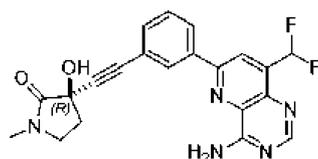
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 282, с использованием 1-(трет-бутил) 4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-1,4-дикарбоксилата на стадии А, с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (17,5 мг, 71,5%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{25}DN_6O_2$ , 443,22; полученное  $m/z$  444,2  $[M+H]^+$ .

Пример 288: (R)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 186 [6-хлор-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (23 мг, 42%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{16}FN_5O_2$ , 377,1; полученное  $m/z$  378,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,77 (уш. с, 1H), 8,64 (уш. с, 1H), 8,50-8,42 (м, 3H), 8,11-8,03 (м, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 6,51 (уш. с, 1H), 3,37-3,35 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,48-2,44 (м, 1H), 2,27-2,17 (м, 1H).

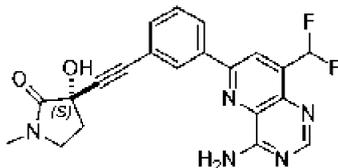
Пример 289: (R)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 187 [6-хлор-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (9,3 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}F_2N_5O_2$ , 409,1, полученное  $m/z$  410,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,59 (с, 1H), 8,54-8,41 (м, 4H), 8,23 (уш. с, 1H), 7,82-7,49 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 3,42-

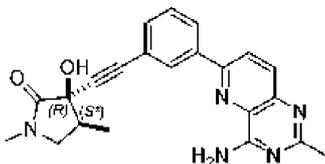
3,40 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

Пример 290: (S)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



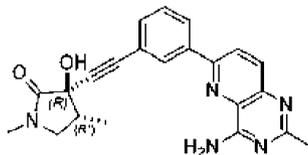
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 187 [6-хлор-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 5 [(S)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она] с получением (S)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (8,3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР) масса, рассчитанная для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 409,1, полученное m/z 410,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,59 (с, 1H), 8,54-8,41 (м, 4H), 8,23 (уш с, 1H), 7,82-7,49 (м, 3H), 6,50 (с, 1H), 3,42-3,40 (м, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,26-2,16 (м, 1H).

Пример 291: (3R,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



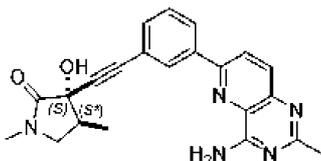
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 188 [(3R,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она] с получением (3R,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (77 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 387,2; полученное m/z, 388,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,95 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,82-7,59 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 2H), 6,85-7,20 (м, 2H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,52-2,65 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 292: (3R,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 189 [(3R,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она] с получением (3R,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (79 мг, 87%) в виде твердого вещества янтарного цвета. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>, 387,2; полученное m/z, 388,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,01-7,90 (м, 1H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,12 (уш с, 1H), 3,61-3,46 (м, 1H), 3,16-3,22 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,65-2,75 (м, 4H), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 3H).

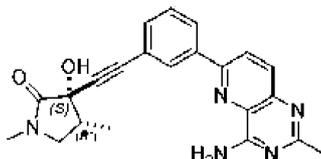
Пример 293: (3S,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина] и промежуточного соединения 190 [(3S,4S\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она] с получением (3S,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (74 мг, 81%) в виде белого твердого

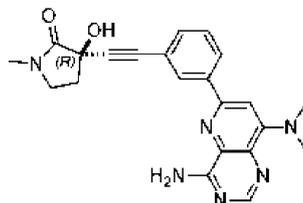
вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$  388,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,01-7,90 (м, 1H), 7,80-7,68 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,12 (уш с, 1H), 3,61-3,46 (м, 1H), 3,16-3,22 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,65-2,75 (м, 4H), 1,28 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Пример 294: (3S,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 1, с использованием промежуточного соединения 110 [6-(3-йодфенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и промежуточного соединения 191 [(3S,4R\*)-3-этинил-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она] с получением (3S,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-она (41 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{21}N_5O_2$ , 387,2; полученное  $m/z$ , 388,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,95 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,82-7,59 (м, 2H), 7,43-7,27 (м, 2H), 6,85-7,20 (м, 2H), 3,40-3,45 (м, 1H), 3,08-3,15 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,68 (с, 3H), 2,52-2,65 (м, 1H), 1,38 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

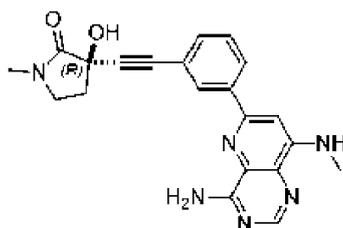
Пример 295: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 6-хлор-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамин. К раствору 8-бром-6-хлор-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (100 мг, 0,385 ммоль) в толуоле (1 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (44 мг, 0,46 ммоль), диметиламин (0,23 мл, 0,46 ммоль, 2,0 М раствор в метаноле) и (2'-амино-[1,1'-бифенил]-2-ил)палладий(II) хлорид дициклогексил(2',4',6'-триизопропил-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан (30 мг, 0,039 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (от 0 до 5% 2 М  $NH_3$  в  $MeOH/CH_2Cl_2$ ) с получением 6-хлор-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамина (64 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_9H_{10}ClN_5$ , 223,1; полученное  $m/z$  224,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 3,36 (с, 6H).

Стадия В: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. В герметичный флакон помещали 6-хлор-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамин (39,0 мг, 0,18 ммоль), Промежуточное соединение 4 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (60 мг, 0,17 ммоль)], три-трет-бутилфосфин (35,0 мг, 0,17 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (80,0 мг, 0,88 ммоль), фторид калия (61,0 мг, 1,10 ммоль) и диоксан/ $H_2O$  (1,4 мл/0,5 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом, а затем нагревали при 90°C. Через 1,5 ч смесь охлаждали до к. т. и разделяли с помощью  $H_2O$  (1 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3x2 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали досуха и полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент 5-10%,  $MeOH/ДХМ$ ) с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (10 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{22}N_6O_2$ , 402,2; полученное  $m/z$  403,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,37-8,24 (м, 2H), 8,22-8,09 (м, 1H), 7,57-7,44 (м, 2H), 7,30 (с, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 3,37 (с, 6H), 2,94 (с, 3H), 2,69-2,53 (м, 1H), 2,37-2,27 (м, 1H).

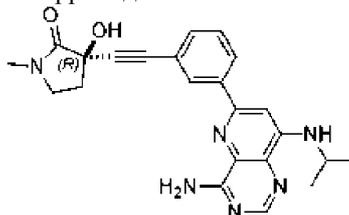
Пример 296: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 6-хлор-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамин. Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 295, с использованием метиламина на стадии А, с получением 6-хлор-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамина (23 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_8ClO_5$ , 209,0; полученное  $m/z$  210,1  $[M+H]^+$ .

Стадия В: ((R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. В герметичный флакон помещали 6-хлор-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамин (38,0 мг, 0,18 ммоль) и Промежуточное соединение 4 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он (93,0 мг, 0,27 ммоль)], бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (15 мг, 0,02 ммоль),  $K_2CO_3$  (0,41 мл, 0,81 ммоль, 2 М в  $H_2O$ ) и диоксан/EtOH (1 мл/ 1 мл). Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом и нагревали при  $170^\circ C$  в течение 10 мин. Смесь охлаждали до к.т. и выливали в этилацетат (2 мл) и  $H_2O$  (2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (2 мл  $\times$  3). Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (градиент от 0 до 5%, 2 М  $NH_3$  в MeOH/ДХМ) с получением (30 мг, 43%) белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{20}N_6O_2$ , 388,2; полученное  $m/z$  389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,25 (с, 1H), 8,24-8,19 (м, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,02 (с, 1H), 3,52-3,45 (м, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,65-2,58 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H).

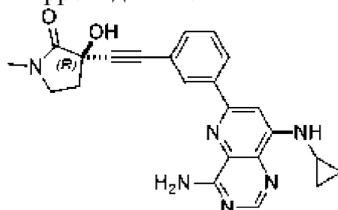
Пример 297: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 6-хлор-изопропилиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамин. К раствору 6,8-дихлор-пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина (100 мг, 0,46 ммоль) в  $CH_3CN$  (1 мл) добавляли изопропиламин (41,0 мг, 0,70 ммоль). Смесь нагревали при  $150^\circ C$  в течение 2 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли  $H_2O$  (10 мл). Полученные твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 6-хлор-изопропилиридо[3,2-d]пиримидин-4,8-диамина (80 мг, 72%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_{12}ClN_5$ , 237,1; полученное  $m/z$ , 238,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 3,82 (гепт,  $J=6,4$  Гц, 1H), 1,31 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Стадия В: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 296 на стадии В, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (41 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{24}N_6O_2$ , 416,2; полученное  $m/z$  417,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,27 (с, 1H), 8,25-8,19 (м, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,55-7,39 (м, 2H), 7,09 (с, 1H), 4,04-3,91 (м, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 1H), 1,35 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

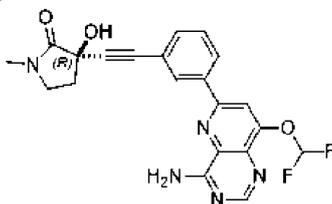
Пример 298: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 295, с использованием циклопропиламина на стадии А, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-

она (21 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{22}N_6O_2$ , 414,2; полученное  $m/z$  415,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,32-8,20 (м, 2H), 8,17-8,09 (м, 1H), 7,57-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 3,57-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,71-2,65 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 1,00-0,90 (м, 2H), 0,71-0,62 (м, 2H).

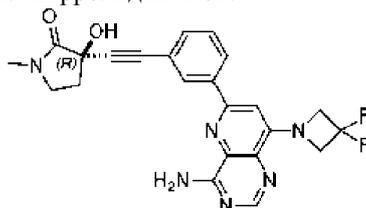
Пример 299: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 6-хлор-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. В колбу помещали раствор промежуточного соединения 194 [6,8-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин, (100 мг, 0,51 ммоль)] в DMA (1 мл), а затем добавляли ацетат цезия (107 мг, 0,56 ммоль). Полученную смесь нагревали при 100°C в течение 16 ч. После этого смесь охлаждали до к.т. и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл) и экстрагировали ДХМ (3 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои концентрировали досуха с получением 4-амино-6-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин-8-ола (100 мг, 0,509 ммоль), который добавляли к DMA (1 мл),  $Cs_2CO_3$  (497 мг, 1,50 ммоль) и этилбромдифторацетат (158 мг, 0,763 ммоль). Смесь нагревали при 70°C. Через 16 ч полученную смесь охлаждали до к.т. и добавляли в нее насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3 мл  $\times$  2) и объединенные органические слои концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью FCC (от 0 до 5% 2 М  $NH_3$  в MeOH/ДХМ) с получением 6-хлор-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (20 мг, 16%). МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_8H_5ClF_2N_4O$ , 246,0; полученное  $m/z$  247,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 7,71-7,15 (м, 2H).

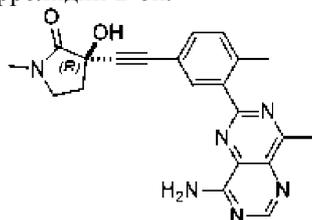
Стадия В: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12 с использованием 6-хлор-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин и промежуточного соединения 4 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она] с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (10 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{17}F_2N_5O_3$ , 425,1; полученное  $m/z$  426,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (с, 1H), 8,38-8,35 (м, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,71-7,41 (м, 3H), 3,57-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,66-2,56 (м, 1H), 2,40-2,24 (м, 1H).

Пример 300: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



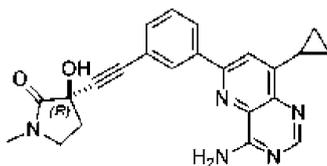
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 297, с использованием 3,3-дифторазетидина на стадии А, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (45 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}F_2N_6O_2$ , 450,2; полученное  $m/z$  451,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,31-8,20 (м, 2H), 8,20-8,11 (м, 1H), 7,56-7,50 (м, 1H), 7,47 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,79 (т,  $J=12,1$  Гц, 4H), 3,54-3,46 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,66-2,55 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H).

Пример 301: (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



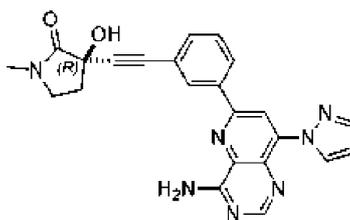
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 6 [(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-она] и Промежуточного соединения 24 [6-хлор-8-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (70 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{21}H_{20}N_6O_2$ , 388,2; полученное  $m/z$  389,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,60 (с, 1H), 7,74 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J=7,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,87 (с, 2H), 5,00 (с, 1H), 3,52-3,32 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 6H), 2,64-2,55 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,40-2,29 (м, 1H).

Пример 302: (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 195 [6-хлор-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она (63 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_2$ , 399,2; полученное  $m/z$  400,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (600 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,35 (с, 1H), 8,18-8,09 (м, 1H), 8,01 (ддд,  $J=7,9, 1,9, 1,2$  Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,36 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,60 (ддд,  $J=13,0, 6,8, 4,4$  Гц, 1H), 2,34 (ддд,  $J=13,0, 7,8, 7,0$  Гц, 1H), 1,20 (ддд,  $J=8,5, 4,1, 2,3$  Гц, 2H), 0,99-0,91 (м, 2H).

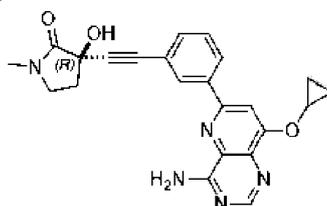
Пример 303: (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Стадия А: 6-хлор-8-(1H-пиразол-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин. К раствору 6,8-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (150 мг, 0,70 ммоль) в DMA (1 мл) добавляли пиразол (72 мг, 1,5 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (0,7 г, 2,1 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к.т. и добавляли  $H_2O$  (10 мл). Полученные твердые вещества собирали фильтрацией и сушили в вакууме с получением 6-хлор-8-(1H-пиразол-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин (108 мг, 55%) в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{10}H_7ClN_6$ , 246,0; полученное  $m/z$  247,0  $[M+H]^+$ .

Стадия В: (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он. (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 12, с использованием 6-хлор-8-(1H-пиразол-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин с получением (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (31 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{19}N_7O_2$ , 425,2; полученное  $m/z$  426,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  9,48 (дд,  $J=2,7, 0,6$  Гц, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,42 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,35-8,22 (м, 1H), 7,90 (дд,  $J=1,7, 0,6$  Гц, 1H), 7,63-7,50 (м, 2H), 6,63 (дд,  $J=2,7, 1,7$  Гц, 1H), 3,55-3,42 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,70-2,57 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H).

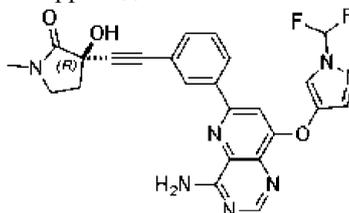
Пример 304: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными в примере 303, с использованием циклопропилового спирта на стадии А для получения (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-

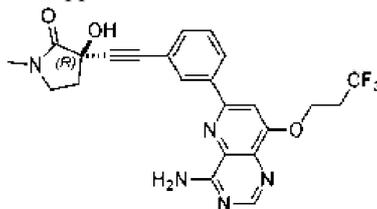
(циклопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (45 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}N_5O_3$ , 415,2; полученное  $m/z$  416,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,50 (с, 1H), 8,46-8,33 (м, 1H), 7,72-7,62 (м, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 4,11-3,98 (м, 1H), 3,53-3,34 (м, 2H), 2,90 (с, 3H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 1H), 1,20-1,09 (м, 1H), 0,99-0,90 (м, 1H), 0,86-0,78 (м, 1H), 0,75-0,58 (м, 1H).

Пример 305: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пирозол-4-ил]окси-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



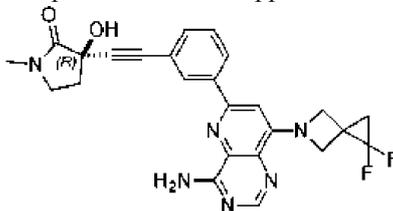
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными в примере 303, с использованием 1-(дифторметил)-1H-пирозол-4-ола на стадии А, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пирозол-4-ил]окси-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (110 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}F_2N_7O_3$ , 491,2; полученное  $m/z$  492,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,80-8,65 (уш с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,60-7,52 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,11-7,00 (уш, 1H), 6,77 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 3,52-3,40 (м, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H).

Пример 306: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



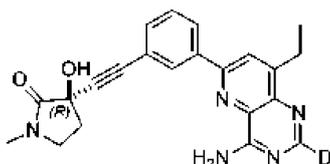
Указанное в заголовке соединение получали с аналогичными условиями, описанными в примере 303, с использованием промежуточного соединения 197 [6-хлор-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (10 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{20}F_3N_5O_3$ , 471,2; полученное  $m/z$  472,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 7,76 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,71-7,45 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,30 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,10-6,93 (м, 2H), 6,56-6,34 (уш, 1H), 4,56-4,46 (м, 1H), 4,36 (к,  $J=8,4$ , 7,9 Гц, 1H), 3,49-3,34 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,89-2,81 (м, 2H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,45-2,32 (м, 1H).

Пример 307: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



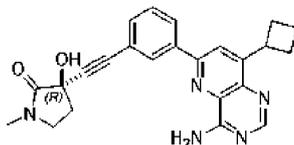
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в Примере 297, с использованием 1,1-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексана на стадии А, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (65 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{25}H_{22}F_2N_6O_2$ , 476,2; полученное  $m/z$  477,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,28 (с, 1H), 7,84-7,45 (м, 3H), 7,32-7,11 (м, 3H), 7,11-6,77 (уш, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,68-4,29 (м, 4H), 3,49-3,36 (м, 2H), 2,92 (с, 3H), 2,61-2,50 (м, 1H), 2,44-2,27 (м, 1H), 1,60-1,44 (м, 2H).

Пример 308: (R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и трифторацетат.



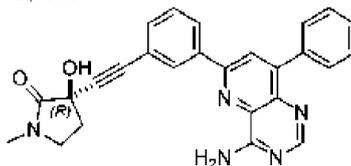
Во флакон, содержащий пример 8 [(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (0,30 г, 0,83 ммоль)] добавляли DMSO (3,3 мл) и раствор барботировали в течение 20 мин азотом. К раствору добавляли 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил пропионат (0,27 г, 1,24 ммоль), а затем [4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1']бис[3,5-дифтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]фенил-C]иридий(III) гексафторфосфат (0,02 г, 0,02 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,25 мл, 3,30 ммоль). Затем герметичный флакон освещали синими светодиодами (450 нм) в течение 4 ч при к.т. По истечении этого времени добавляли дополнительное количество 1,3-диоксоизоиндолин-2-ил пропионата (0,20 г) и освещали синими светодиодами (450 нм) в течение еще 2 ч. Полученную смесь непосредственно вводили в систему препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu\text{m}$ , 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (16 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{DN}_5\text{O}_2$ , 388,2. полученное  $m/z$  389,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=0,9$  Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,64-7,59 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 1H), 3,47 (дд,  $J=7,5, 5,5$  Гц, 2H), 2,94-2,88 (м, 5H), 2,58 (дт,  $J=12,9, 5,5$  Гц, 1H), 2,32 (дт,  $J=12,9, 7,5$  Гц, 1H), 1,23 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H). (R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетат может быть преобразован в соответствующее свободное основание (R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он путем разделения (R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. После разделения органический слой затем отделяют, а водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором и концентрируют досуха.

Пример 309: (R)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 221, с использованием промежуточного соединения 198 [6-хлор-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он (48,0 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ , 413,2, полученное  $m/z$  414,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,54-8,44 (м, 2H), 8,41 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,11 (уш с, 1H), 7,91 (уш с, 1H), 7,60-7,49 (м, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,44-4,32 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,49-2,46 (м, 1H), 2,44-2,30 (м, 4H), 2,27-2,17 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 1H), 1,97-1,85 (м, 1H).

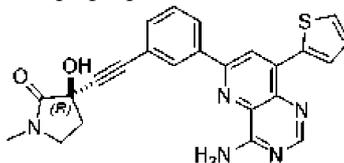
Пример 310: (R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 199 [6-хлор-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амин] и очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu\text{m}$ , 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение  $\lambda=220-254$  нМ) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетата (50 мг, 82%) в виде прозрачного остатка. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ , 435,2; полученное  $m/z$  436,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,57 (т,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (дд,  $J=7,9, 2,0, 1,2$  Гц, 1H),

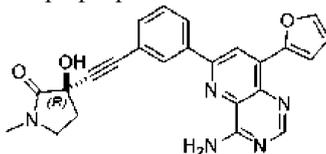
7,71-7,61 (м, 6H), 7,57 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,51-3,47 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,61 (дт, J=13,0, 5,5 Гц, 1H), 2,34 (дт, J=13,0, 7,4 Гц, 1H).

Пример 311: (R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



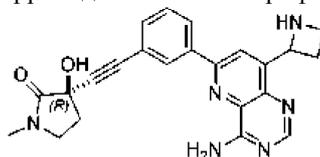
(R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 200 [6-хлор-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде соли трифторуксусной кислоты]. Затем его очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu$ m, 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (29 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O_2S$ , 441,1; полученное m/z 442,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (600 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,54-8,50 (м, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,42-8,40 (м, 1H), 8,30-8,25 (м, 1H), 8,00-7,98 (м, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 3,52 (дд, J=7,2, 5,7 Гц, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,63 (дт, J=13,0, 5,7 Гц, 1H), 2,36 (дт, J=13,3, 7,2 Гц, 1H).

Пример 312: (R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



(R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 201 [6-хлор-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде соли трифторуксусной кислоты]. Затем его очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu$ m, 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (17 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{24}H_{19}N_5O_3$ , 425,2; полученное m/z 426,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,70 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,49 (т, J=1,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=7,9, 1,9, 1,2 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=3,6, 1,8 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=7,3, 5,6 Гц, 2H), 2,96 (с, 3H), 2,63 (дт, J=13,0, 5,5 Гц, 1H), 2,36 (дт, J=12,9, 7,3 Гц, 1H).

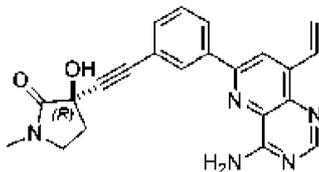
Пример 313: (3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



Во флакон объемом 20 мл, содержащий промежуточное соединение 202 [трет-бутил 2-(4-амино-6-(3-(R)-3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-8-ил-2-d)азетидин-1-карбоксилат] и ДХМ (1,8 мл), добавляли TFA (0,18 мл) при к.т. Раствор перемешивали в течение 2 ч, после чего добавляли TFA (0,20 мл). Через 3 ч смесь концентрировали досуха. Полученный остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu$ m, 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; В%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нм) с получением (3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата в виде смеси диастереомеров (20 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{23}H_{21}DN_6O_2$ , 415,2. полученное m/z 416,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,48-8,39 (м, 1H), 8,34-8,30 (м, 2H), 7,62-7,51 (м, 2H), 6,22-6,15 (м, 1H), 4,34 (кд, J=9,4, 3,7 Гц, 1H), 4,08 (тд, J=10,0, 4,9 Гц, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,01 (ддт, J=8,8, 7,2, 4,4 Гц, 1H), 2,96-2,93 (м, 3H), 2,67-2,58 (м, 1H), 2,39-2,29 (м, 1H). (3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-

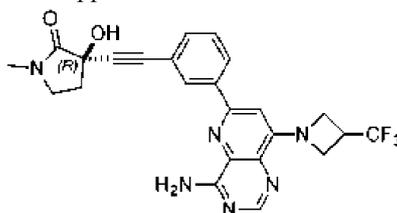
3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он трифторацетат преобразуют в свое соответствующее свободное основание путем разделения между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяют, а водный слой дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывают солевым раствором и концентрируют досуха с получением (3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она.

Пример 314: (R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он и его трифторацетат.



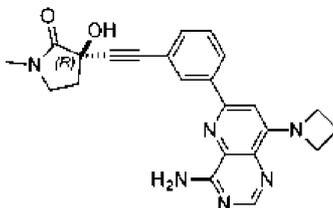
(R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 6, с использованием промежуточного соединения 203 [6-хлор-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-амина]. Затем его очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ (Welch Xtimate C18 10  $\mu\text{m}$ , 250 $\times$ 50 мм; подвижная фаза: [вода(0,1%TFA)-ACN]; V%: 10-60%, 20 мин, 100% 5 мин. Обнаружение, УФ-поглощение при  $\lambda=220-254$  нМ) с получением (R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-она трифторацетата (30 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ , 385,2; полученное  $m/z$  386,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,67 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 8,43-8,35 (м, 1H), 7,64 (дт,  $J=7,7$ , 1,4 Гц, 1H), 7,57 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,37 (дд,  $J=17,4$ , 11,4 Гц, 1H), 6,48 (д,  $J=17,4$  Гц, 1H), 5,96 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,50 (дд,  $J=7,3$ , 5,6 Гц, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,64-2,57 (м, 1H), 2,34 (дт,  $J=13,0$ , 7,7 Гц, 1H).

Пример 315: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



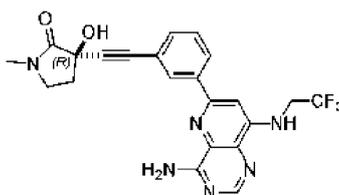
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 297, с использованием 3-(трифторметил)азетидина, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (42 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ , 482,2; полученное  $m/z$  483,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31-8,20 (м, 2H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,58-7,37 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,74-4,65 (м, 2H), 4,58-4,42 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H).

Пример 316: (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он.



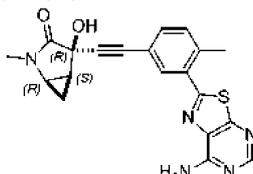
Указанное в заголовке соединение получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 297, с использованием азетидина, с получением (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-она (45 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ , 414,2; полученное  $m/z$  415,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31-8,20 (м, 2H), 8,20-8,13 (м, 1H), 7,58-7,37 (м, 2H), 6,91 (с, 1H), 4,74-4,65 (м, 2H), 4,58-4,42 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 1H), 3,55-3,44 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,67-2,54 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H).

Пример 317: (R)-3-((3-(4-амино-8-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он.



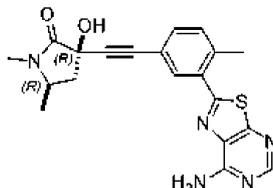
(R)-3-((3-(4-амино-8-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 297, с использованием 2,2,2-трифторэтан-1-амина. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{22}H_{19}F_3N_6O_2$  456,15, полученное  $m/z$  457,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  8,34 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,24-8,17 (м, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 3,57-3,46 (м, 2H), 2,96(с, 3H), 2,70-2,58 (м, 1H), 2,42-2,23 (м, 1H).

Пример 318: (1R,4R,5S)-4-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он.



(1R,4R,5S)-4-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 9 [2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина] и промежуточного соединения 175 [(1R,4R,5S)-4-этинил-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-она]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{17}N_5O_2S$  391,11, полученное  $m/z$  392,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,53 (с, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,73-6,65 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,53 (с, 3H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,03-0,95 (м, 1H), 0,94-0,88 (м, 1H).

Пример 319: (3R,5R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он.



(3R,5R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он получали с использованием аналогичных условий, описанных в примере 10, с использованием промежуточного соединения 9 [2-(5-йод-2-метилфенил)тиазоло[5,4-d]пиримидин-7-амина] и промежуточного соединения 168 [(3R,5R)-3-этинил-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-она]. МС (ИЭР): масса, рассчитанная для  $C_{20}H_{19}N_5O_2S$ , 393,13, полученное  $m/z$  394,0  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,56 (с, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,08-7,04 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,40 (д,  $J=6,3$  Гц, 3H).

Соединения изобретения тестировали в биологических анализах. Результаты анализов представлены в табл. 2 под названием "Результаты биологических анализов". Результаты представлены в виде среднего значения полученных величин.

#### Анализ 1.

Ингибирование активности автофосфорилирования рекомбинантной человеческой NF-кВ-индуцирующей киназы (NIK/MAP3K14) (AlphaScreen®).

Активность автофосфорилирования NIK/MAP3K14 измеряли с помощью формата AlphaScreen® ( $\alpha$ screen) (Perkin Elmer). Все тестируемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO), и для дальнейших разведений использовали буфер для анализа. Конечная концентрация DMSO в анализах составляла 0,7% (об./об.). Буфер для анализа представлял собой трис-буфер 50 мМ с pH 7,5, содержащий 1 мМ EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота), 1 мМ DTT (дитиотреитол), 0,1 мМ  $Na_3VO_4$ , 5 мМ  $MgCl_2$  и 0,01% Tween® 20. Анализы проводились в 384-луночных планшетах Proxiplates (Perkin Elmer). Инкубируемая смесь состояла из соединения, 5  $\mu$ М аденозин-5'-трифосфата (АТФ) и 1 нМ NIK/MAP3K14. Инкубацию инициировали добавлением фермента GST-меченного NIK/MAP3K14, которую проводили в течение 2 ч при 25°C, и завершали добавлением стоп-буфера, содержащего антитело к фосфо-ИКК Ser176/180. Шарики, конъюгированные с белком А в качестве акцептора и глутатионом в качестве донора добавляли перед считыванием планшетным фотометром EnVision®

Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). Сигнал, полученный в лунках, нормализовали с использованием высокого (полная ферментативная активность, 0,7% DMSO) и низкого (без ферментативной активности, 0,7% DMSO, без АТФ) контроля. IC<sub>50</sub> определяли путем подбора сигмоидальной кривой к % ингибирования контроля по отношению к Log<sub>10</sub> концентрации соединения.

#### Анализ 2.

Влияние соединений на уровни p-IKK $\alpha$  в клетках L363 (множественная миелома с транслокацией NIK).

Все тестируемые соединения растворяли и серийно разводили в DMSO, разведение 1:3 для 11 точек в планшете, совместимом с Echo. 100% DMSO добавляли в столбцы лунок 12 и 24 планшета в качестве контроля высокого и низкого сигнала. Этот планшет с соединением использовали для внесения 20 нл соединения или DMSO в 384-луночный ТС-планшет Greiner (781080). Конечная концентрация DMSO составляла 0,3% (об./об.) в клеточных анализах. Человеческие клетки L363 (ATCC) культивировали в среде RPMI1640 с добавлением GlutaMax, заменимых аминокислот, пирувата натрия и 10% эмбриональной бычьей сыворотки. Клетки обычно выдерживали при плотности от 0,2 $\times$ 10<sup>6</sup> клеток на мл до 2 $\times$ 10<sup>6</sup> клеток на мл при температуре 37 $^{\circ}$ C в увлажненном инкубаторе, содержащем 5% CO<sub>2</sub> в атмосфере. Клетки пересеивали дважды в неделю, разделяя для получения низкой плотности. За день до анализа клетки дважды промывали в HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнкса), ресуспендировали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) + 0,5% IgG и БСА (бычий сывороточный альбумин), не содержащем протеазы (Jackson Immuno Research Laboratories), +/- 250 нг/мл рекомбинантного человеческого фактора активации В-клеток (BAFF/BLyS/TNFSF13B) и инкубировали в течение ночи при температуре 37 $^{\circ}$ C в увлажненной атмосфере 5% CO<sub>2</sub> (стимуляция в основном объеме с или без BAFF). На следующий день концентрацию клеток доводили до 1 $\times$ 10<sup>7</sup> клеток/мл в DMEM +/- 250 нг/мл BAFF +/- 10  $\mu$ M MG132 и вносили в объеме 10  $\mu$ л/лунка в 384-луночные ТС-планшеты с внесенным соединением или DMSO. Засеянные клетки инкубировали при температуре 37 $^{\circ}$ C в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub> в течение 6 ч. Через 6 ч планшеты убрали из инкубатора и лизировали клетки добавлением 2,5  $\mu$ л 5-кратного лизирующего буфера, содержащего ингибиторы протеазы и фосфатазы, с последующим встряхиванием на планшетном шейкере при к.т. в течение 15 мин. В конце этой инкубации лизированные клетки последовательно обрабатывали и инкубировали со смесями шариков акцептора и донора в соответствии с протоколом производителя набора для анализа суспензии клеток для 1 планшета/2 инкубаций (AlphaLISA SureFire Ultra p-IKK $\alpha$  (Ser 176/180) (Perkin Elmer). Планшеты считывали с использованием планшетного фотометра EnVision<sup>®</sup> Multilabel Plate Reader (Perkin Elmer). В рамках эксперимента кривую зависимости ответа от концентрации для каждого соединения проводили в двух повторностях. Сигнал, полученный в тестовых лунках, нормализовали с использованием контроля с высоким сигналом (BAFF-стимулированные клетки, DMSO, MG132) и с низким сигналом (нестимулированные клетки, DMSO). Для определения IC<sub>50</sub> сигмоидальную кривую подбирали к графику зависимости % ингибирования по отношению к Log<sub>10</sub> концентрации соединения.

В табл. 2 ниже приведены данные IC<sub>50</sub> для некоторых соединений изобретения по ингибированию NIK.

Таблица 2

#### Результаты биологических анализов

Пример	Анализ 1 IC <sub>50</sub> (нМ)	Анализ 2 IC <sub>50</sub> (нМ)
1	$\leq 0,5$	3,7
2	160	>5000
3	0,7	28
4	0,8	5,4
5	230	1560
6	0,6	12
7	170	2300
8	$\leq 0,5$	3,3
9	72	670
10	$\leq 0,5$	8,1
11	83	2060
12	$\leq 0,5$	3

## 045720

13	≤0,5	2,8
14	≤0,5	18
15	0,9	50
16	0,7	57
17	≤0,5	5,9
18	0,9	61
19	≤0,5	9,9
20	1,2	55
21	22	590
22	4,3	480
23	10	260
24	260	4030
25	2,1	180
26	1,2	58
27	7,8	240
28	≤0,5	0,7
29	4,1	45
30	60	1190
31	23	550
32	≤0,5	12
33	4,5	620
34	≤0,5	52
35	15	700
36	1,9	200
37	0,6	35
38	0,7	40
39	≤0,5	9
40	0,7	210
41	68	>5000
42	1,3	29
43	0,9	60
44	43	н/и
45	≤0,5	17
46	2030	н/и

## 045720

47	42	1600
48	≤0,5	16
49	2,5	130
50	≤0,5	17
51	1,0	480
52	2,5	110
53	2,0	49
54	10	280
55	≤0,5	29
56	2,0	36
57	1,3	35
58	0,7	15
59	740	>5000
60	0,8	27
61	4,0	170
62	≤0,5	22
63	1,4	140
64	31	730
65	1,0	48
66	≤0,5	4,5
67	11	350
68	55	>5000
69	1,0	150
70	26	2210
71	4220	>5000
72	8,0	910
73	1730	>5000
74	56	2950
75	1,3	84
76	2,3	66
77	>5000	>5000
78	840	>5000
79	590	>5000
80	28	4000

## 045720

81	11	1980
82	31	2000
83	≤0,5	3,2
84	≤0,5	5,5
85	0,7	6,1
86	≤0,5	7,7
87	≤0,5	6
88	4,7	400
89	2,3	590
90	≤0,5	70
91	≤0,5	17
92	6,6	480
93	≤0,5	6,5
94	≤0,5	4,2
95	0,8	28
96	29	>5000
97	0,8	46
98	1,5	38
99	≤0,5	12
100	≤0,5	6,1
101	1,2	26
102	≤0,5	11
103	≤0,5	5,8
104	1,3	280
105	0,6	64
106	14	1450
107	52	>5000
108	7,6	>5000
109	13	>5000
110	≤0,5	11
111	1,2	160
112	≤0,5	4,8
113	≤0,5	92
114	≤0,5	120

## 045720

115	≤0,5	42
116	0,9	47
117	≤0,5	33
118	≤0,5	1,5
119	0,7	43
120	≤0,5	21
121	0,7	42
122	≤0,5	2,3
123	≤0,5	4
124	≤0,5	7,7
125	≤0,5	18
126	0,9	820
127	≤0,5	12
128	0,6	28
129	≤0,5	12
130	0,7	58
131	≤0,5	47
132	46	730
133	6,8	400
134	≤0,5	150
135	5,7	140
136	0,7	60
137	≤0,5	9,3
138	≤0,5	9,6
139	2,9	22
140	≤0,5	6,2
141	16	2450
142	350	>5000
143	420	>5000
144	2290	>5000
145	3,6	280
146	≤0,5	2,7
147	≤0,5	14
148	1,4	370

## 045720

149	≤0,5	17
150	4,7	320
151	0,7	28
152	3,8	200
153	0,8	47
154	620	>5000
155	≤0,5	6,1
156	1,1	16
157	3790	>5000
158	1930	>5000
159	1,3	130
160	2,4	19
161	7,0	78
162	>5000	>5000
163	350	>5000
164	0,7	78
165	120	>5000
166	4700	>5000
167	12	3470
168	2,2	4,2
169	1210	>5000
170	0,8	22
171	4,0	180
172	20	400
173	12	180
174	830	>5000
175	2,4	230
176	1,4	81
177	5,1	66
178	18	820
179	1170	>5000
180	410	>5000
181	>5000	>5000
182	1,2	74

## 045720

183	≤0,5	6,6
184	≤0,5	9,9
185	11	1520
186	710	>5000
187	3,8	190
188	1,0	23
189	1,8	71
190	1830	>5000
191	15	2980
192	1110	>5000
193	2370	>5000
194	1,0	8,3
195	21	1130
196	4,4	250
197	6,3	380
198	1310	>5000
199	1590	>5000
200	29	3190
201	4030	>5000
202	1,0	280
203	1,2	100
204	21	1060
205	4880	>5000
206	3,5	160
207	180	>5000
208	≤0,5	12
209	110	>5000
210	0,8	45
211	2,2	>5000
212	0,7	59
213	18	1080
214	320	>5000
215	16	900
216	≤0,5	8,5

045720

217	0,9	77
218	78	>5000
219	240	>5000
220	1,3	65
221	630	>5000
222	4,2	390
223	190	>5000
224	250	>5000
225	6,1	600
226	42	1400
227	23	540
228	4,8	300
229	110	1910
230	15	350
231	340	>5000
232	5,7	210
233	520	>5000
234	1800	>5000
235	2950	>5000
236	57	1370
237	9,2	240
238	34	73
239	1,5	69
240	21	570
241	56	930
242	7,4	320
243	14	670
244	4,9	240
245	40	1190
246	23	3790
247	850	>5000
248	3340	>5000
249	7,3	470
250	7,9	130

## 045720

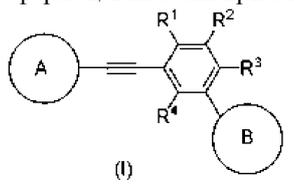
251	86	560
252	31	>2000
253	0,4	5,1
254	230	1330
255	0,7	15
256	350	4150
257	44	2460
258	210	450
259	39	65
260	110	2740
261	0,7	7,7
262	7,9	220
263	600	4350
264	74	660
265	1,9	28
266	680	3700
267	385	2825
268	65	585
269	990	3850
270	26	1000
271	4,2	44
272	59	1960
273	2,7	27
274	1930	>5000
275	300	>5000
276	≤0,5	8,9
277	0,7	13
278	170	>5000
279	1510	>5000
280	45	720
281	0,9	7,7
282	5,6	205
283	0,6	1,4
284	0,7	2,8

285	1,7	12
286	0,9	3,1
287	44	>5000
288	0,9	16
289	1,4	н/и
290	н/и	н/и
291	54	1390
292	22	660
293	>5000	>5000
294	390	2460
295	3,1	18
296	≤0,5	6,9
297	1,9	31
298	0,8	24
299	1,7	12
300	1,2	39
301	4,5	48
302	≤0,5	4,5
303	0,9	11
304	0,6	15
305	2,2	64
306	1,9	26
307	1,6	40
308	6,8	190
309	≤0,5	9,7
310	0,7	13
311	≤0,5	3,6
312	0,8	11
313	3,1	231
314	2,9	14
315	5,0	н/и
316	0,9	9,5
317	0,6	н/и
318	1,0	н/и
319	1,5	н/и

н/и означает, что соединение не исследовали в данном анализе.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль;



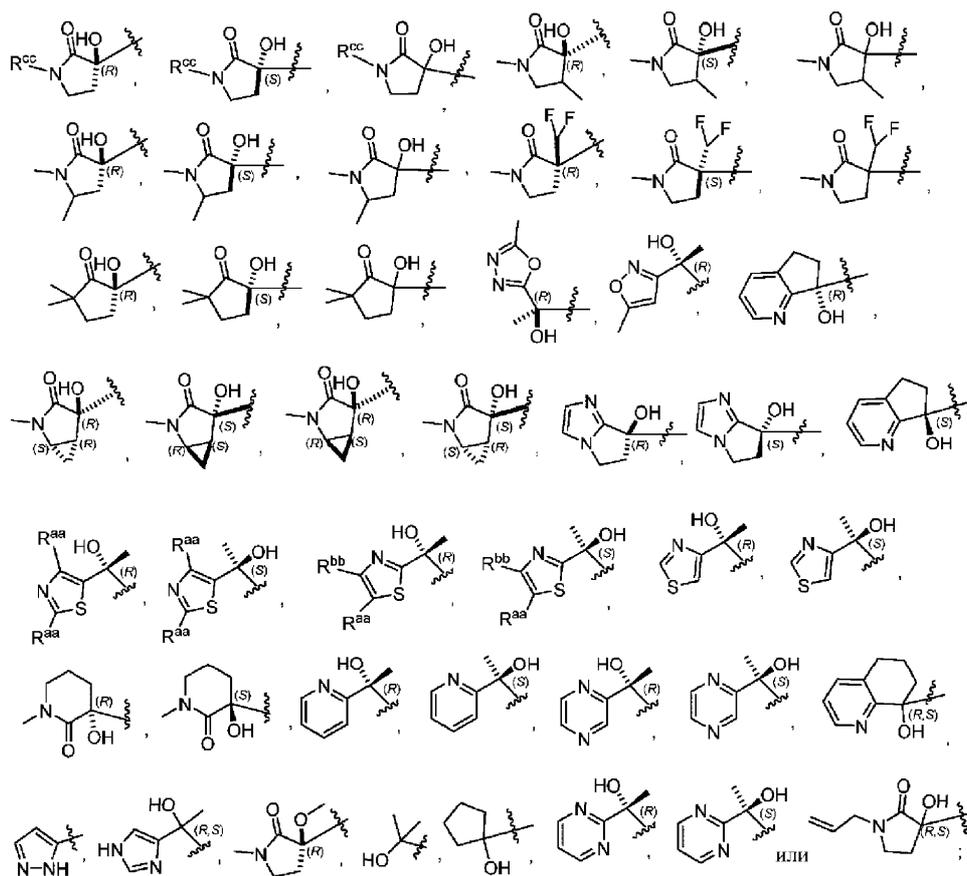
где R<sup>1</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -OCH<sub>3</sub> или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

функциональная группа представляет собой

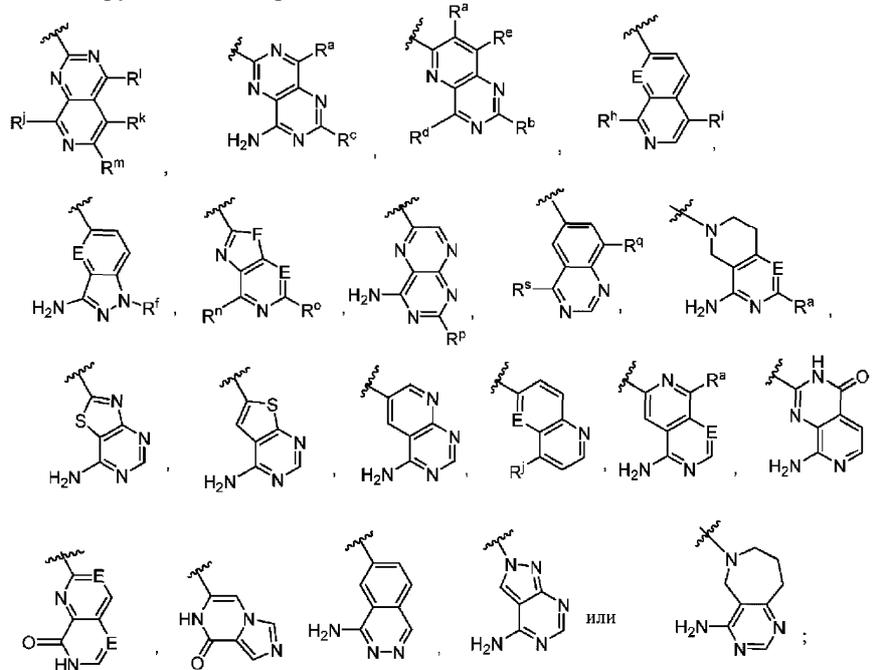


$R^{aa}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{bb}$  представляет собой H,  $-CH_3$  или  $-CF_3$ ;

$R^{cc}$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CD_3$  или  $-CH_2CF_3$ ;

функциональная группа **B** представляет собой



E представляет собой N или CH;

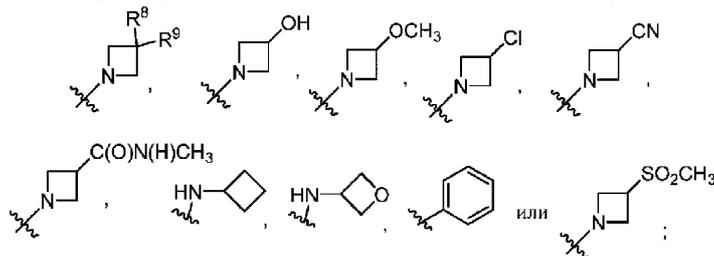
F представляет собой O, S, NH или  $NCH_3$ ;

$R^a$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^b$  представляет собой H, D,  $-OH$ , F,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-C_1-C_5$ -галогеналкил,  $-NH_2$ , циклопропил или  $-CH_2OH$ ;

$R^c$  представляет собой H, D или  $-CH_3$ ;

$R^d$  представляет собой H,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил,  $-O-C_1-C_3$ -алкил,  $-N(R^6)R^7$ ,



где  $R^6$  представляет собой H или  $-C_1-C_3$ -алкил;

R представляет собой H,  $-C_1-C_3$ -алкил,  $-SO_2CH_3$ ,  $-COCH_3$ ,  $-C_1-C_4$ -галогеналкил или  $-CH_2CN$ , или  $R^6$  и  $R^7$  взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

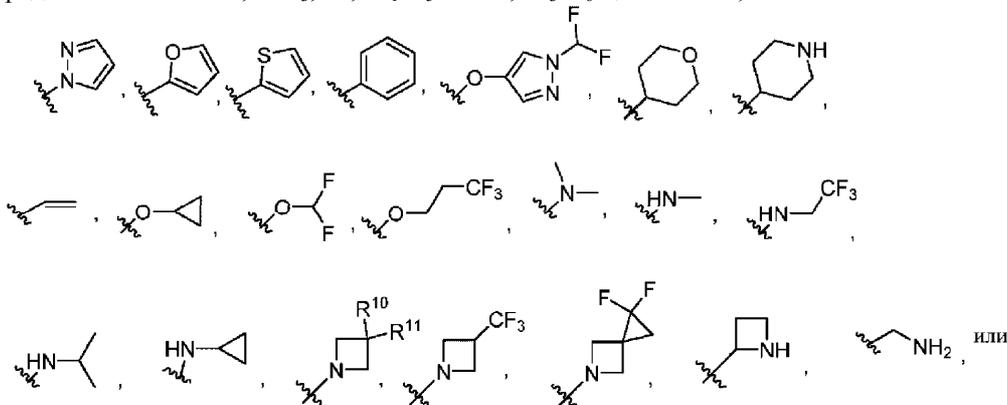


функциональной группы, где m равно 0 или 1, а p равно 0 или 1;

$R^8$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^9$  представляет собой H, F или  $-C_1-C_3$ -алкил;

$R^e$  представляет собой H,  $-CD_3$ , Br,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-C_3-C_6$ -циклоалкил;



$-C_1-C_5$ -алкил, замещенный 1-3 группами  $R^g$ , где  $R^g$  представляет собой  $-NH_2$  или F;

$R^{10}$  представляет собой H или F;

$R^{11}$  представляет собой H или F;

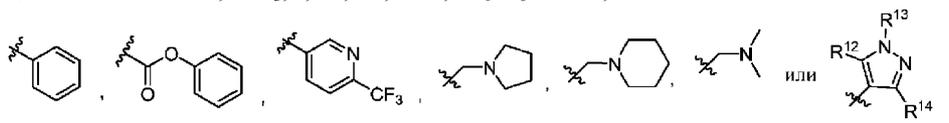
$R^f$  представляет собой H,  $-CH_3$  или

$R^h$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или

$R^i$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CN$ , Br, или

$R^j$  представляет собой  $-NH_2$  или

$R^k$  представляет собой H,  $-CF_3$ , I, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$ -алкил,



$R^{12}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_3CN$  или  $-(CH_2)_2NH_2$ ;

$R^{14}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^l$  представляет собой H,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-CF_3$ , или или

$R^m$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

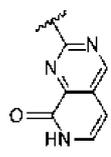
$R^n$  представляет собой  $-NH_2$ ;

$R^o$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

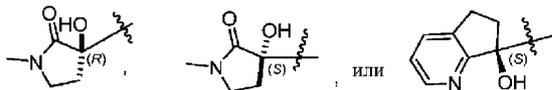
$R^p$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^q$  представляет собой H,  $-CN$ , F, Cl,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CH_3$ ; и

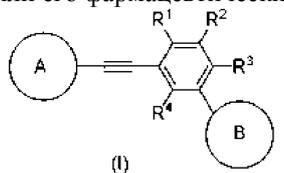
$R^s$  представляет собой  $-NH_2$  или  ;

при условии, что если функциональная группа  представляет собой  , а каждый из

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой H, то функциональная группа  представляет собой



2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,



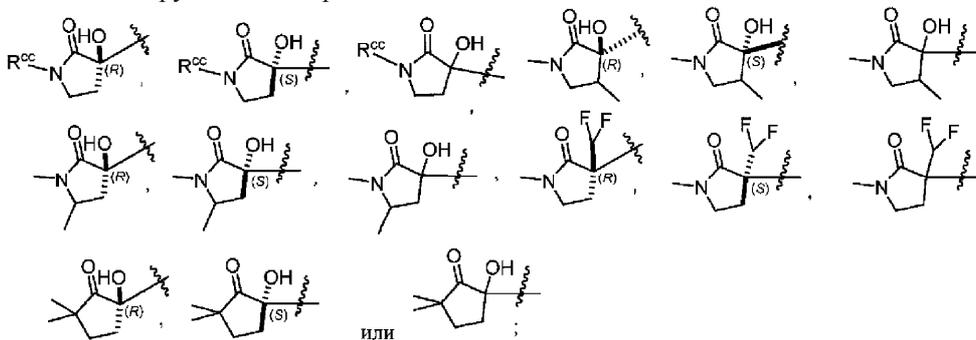
где  $R^1$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^2$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^3$  представляет собой H,  $-C_1-C_5$ -алкил,  $-OCH_3$  или  $-O-C_1-C_3$ -галогеналкил;

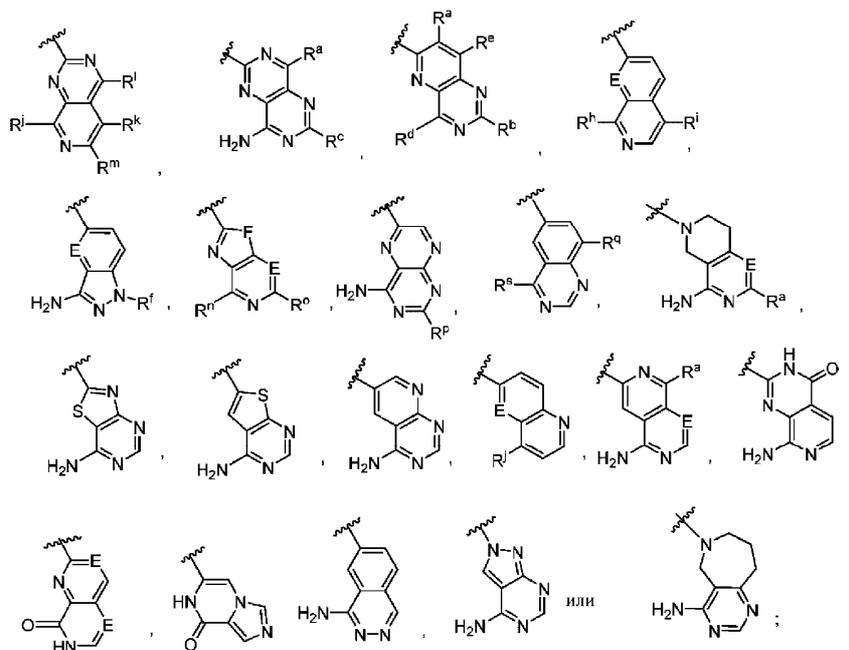
$R^4$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

функциональная группа  представляет собой



$R^{cc}$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-CD_3$  или  $-CH_2CF_3$ ;

функциональная группа  представляет собой



E представляет собой N или CH;

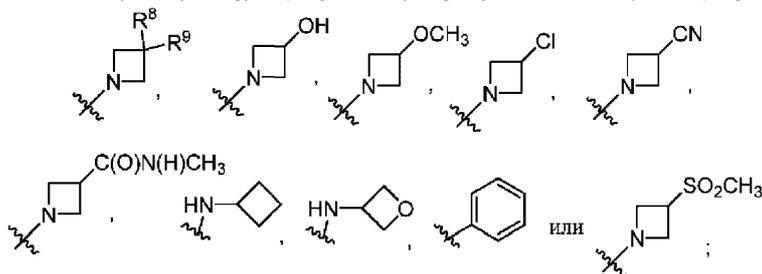
F представляет собой O, S, NH или NCH<sub>3</sub>;

R<sup>a</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>b</sup> представляет собой H, D, -OH, F, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-галогеналкил, -NH<sub>2</sub>, циклопропил или -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>c</sup> представляет собой H, D или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>d</sup> представляет собой H, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкил, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,



где R<sup>6</sup> представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алогеналкил или -CH<sub>2</sub>CN, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

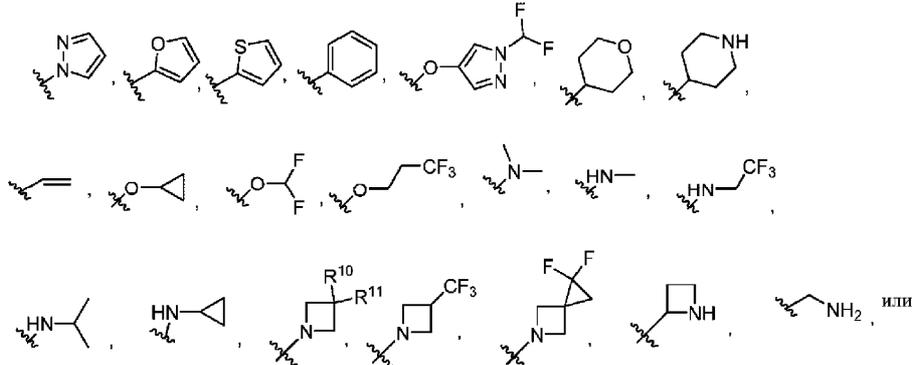


функциональной группы, где m равно 0 или 1, а p равно 0 или 1;

R<sup>8</sup> представляет собой H, F или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой H, F или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

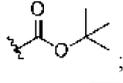
R<sup>e</sup> представляет собой H, -CD<sub>3</sub>, Br, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;



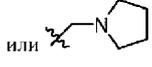
-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, замещенный 1-3 группами R<sup>g</sup>, где R<sup>g</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или F;

R<sup>10</sup> представляет собой H или F;

R<sup>11</sup> представляет собой H или F;

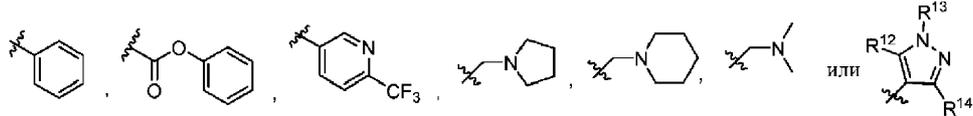
R<sup>f</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или ;

R<sup>h</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub> или ;

R<sup>i</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub>, -CN, Br,  или ;

R<sup>j</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или ;

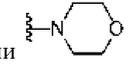
R<sup>k</sup> представляет собой H, -CF<sub>3</sub>, I, Cl, Br, -CN, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил,



R<sup>12</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>13</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>(C)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CN или -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;

R<sup>14</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>1</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил, -CF<sub>3</sub>,  ,  , или  ;

R<sup>m</sup> представляет собой H или CH<sub>3</sub>;

R<sup>n</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>;

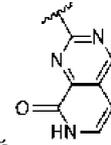
R<sup>o</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>p</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>q</sup> представляет собой H, -CN, F, Cl, -OCH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub> или -CH<sub>3</sub>; и

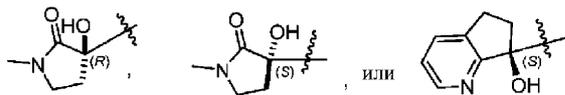
R<sup>s</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub> или  ;

при условии, что если функциональная группа  представляет собой

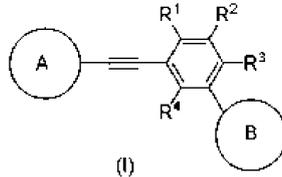


, а каждый из

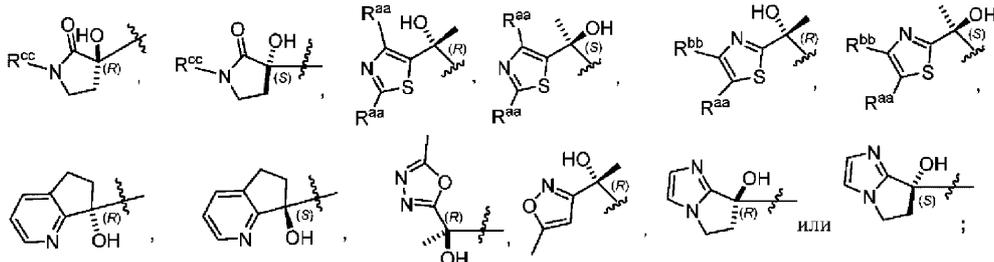
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляет собой H, то функциональная группа  представляет собой



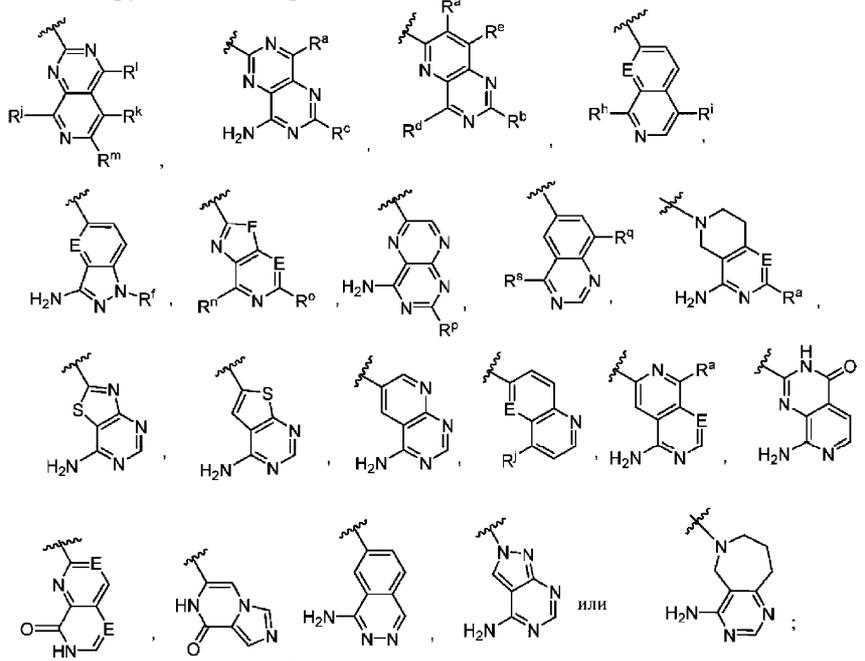
3. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,



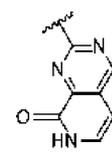
где функциональная группа  представляет собой



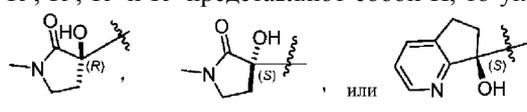
а функциональная группа B представляет собой



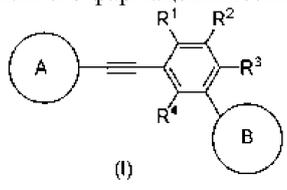
при условии, что если указанная функциональная группа B представляет собой



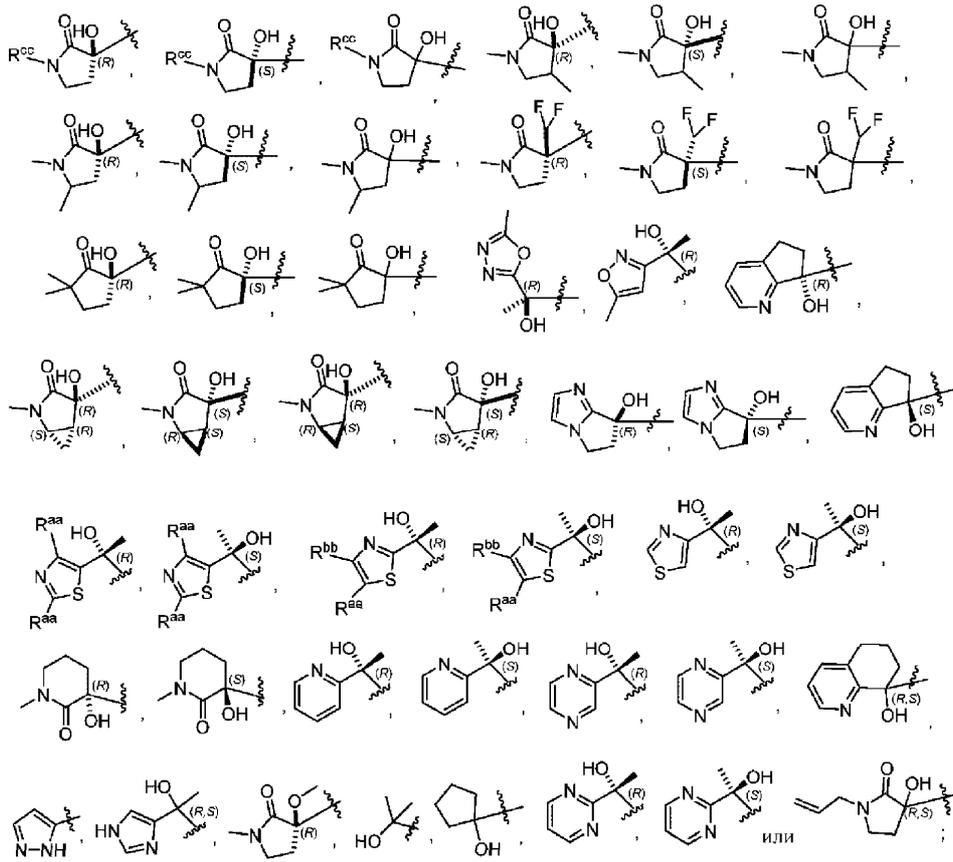
$R^1, R^2, R^3$  и  $R^4$  представляют собой H, то указанная функциональная группа A представляет собой



4. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

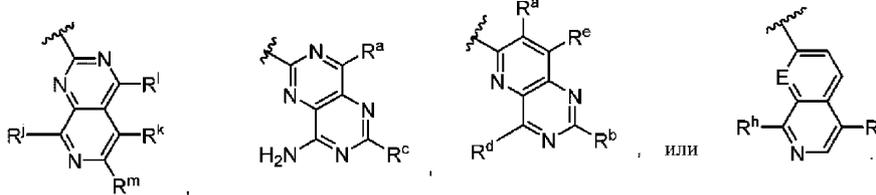


где функциональная группа A представляет собой

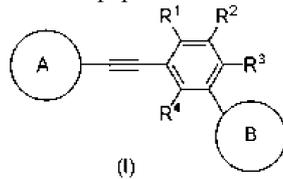


**B**

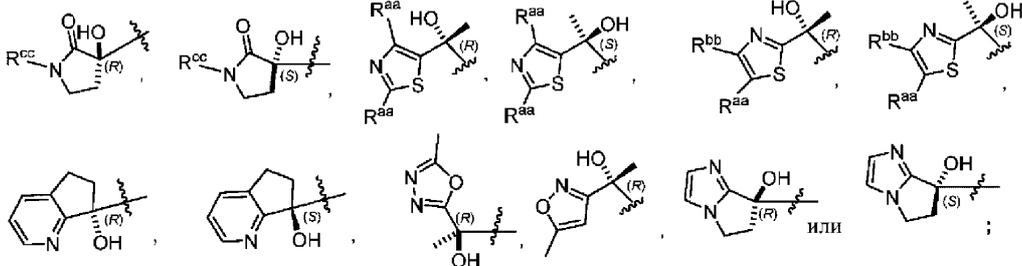
а функциональная группа **B** представляет собой



5. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

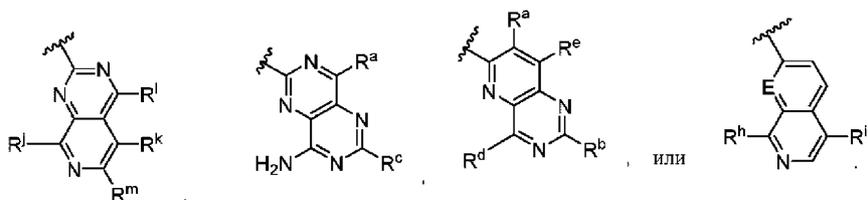


где функциональная группа **A** представляет собой

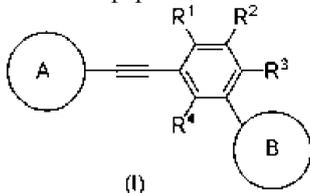


**B**

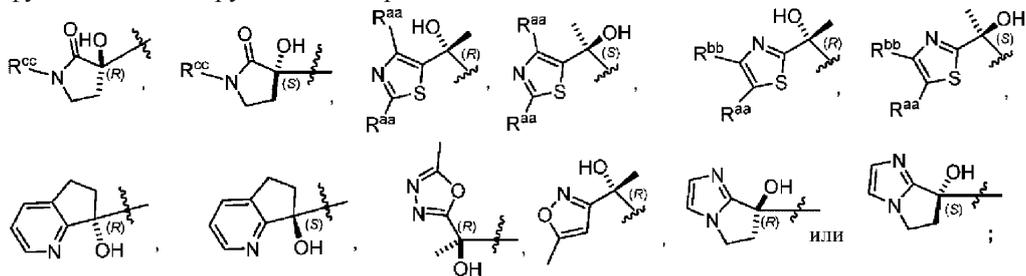
а функциональная группа **B** представляет собой



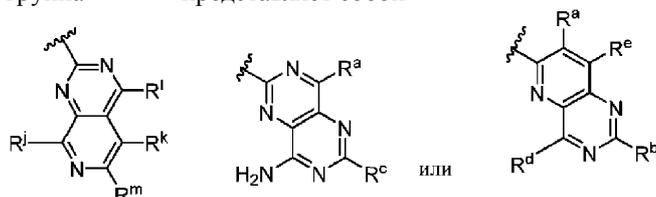
6. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,



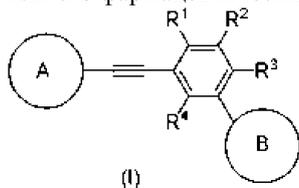
где функциональная группа  представляет собой



а функциональная группа  представляет собой



7. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,



где R<sup>1</sup> представляет собой H;

R<sup>2</sup> представляет собой H;

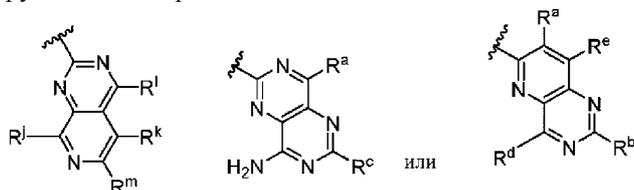
R<sup>3</sup> представляет собой H;

R<sup>4</sup> представляет собой H;

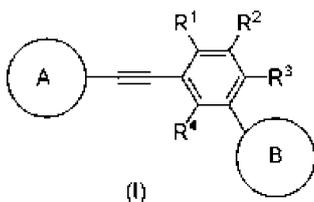
функциональная группа  представляет собой



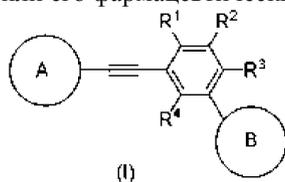
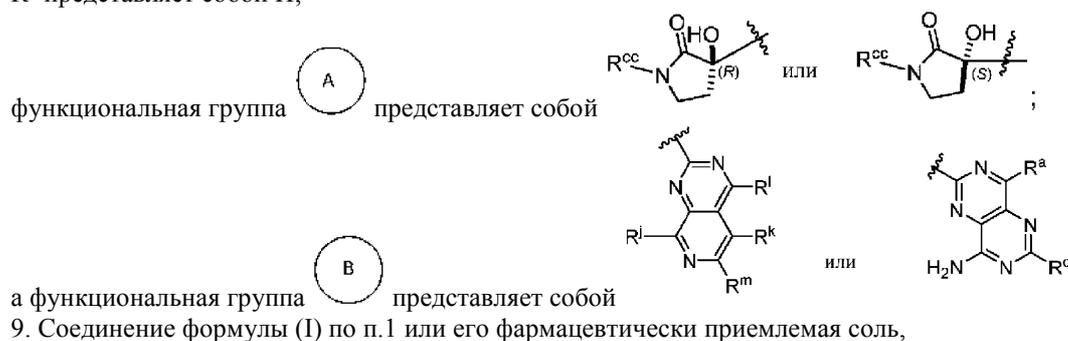
а функциональная группа  представляет собой



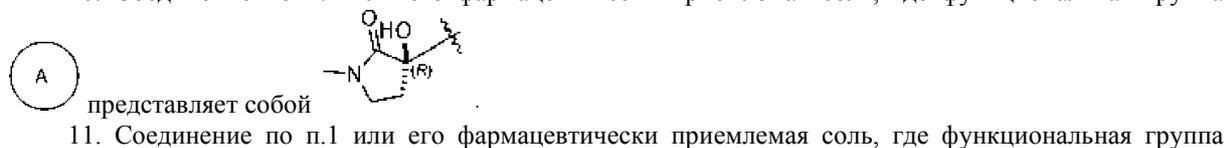
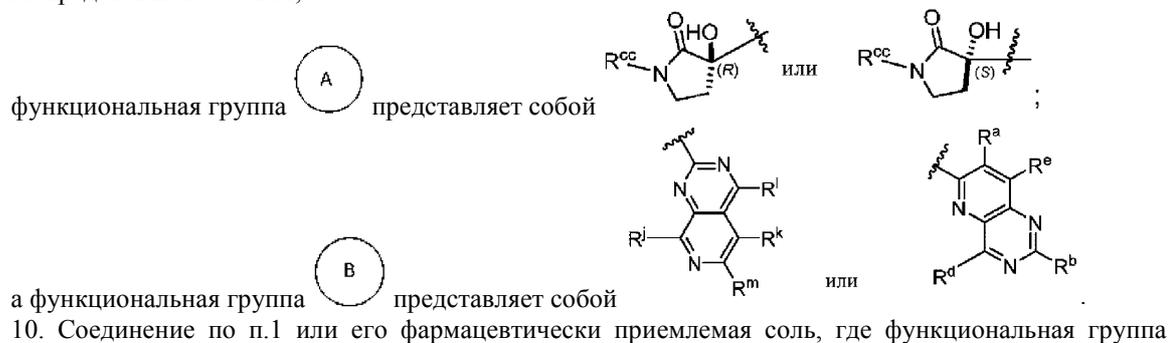
8. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль,

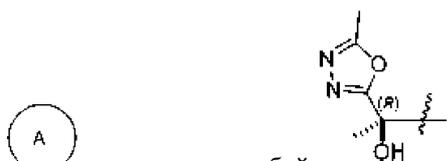


где  $R^1$  представляет собой H;  
 $R^2$  представляет собой H;  
 $R^3$  представляет собой H или  $-C_1-C_5$ -алкил;  
 $R^4$  представляет собой H;



где  $R^1$  представляет собой H;  
 $R^2$  представляет собой H;  
 $R^3$  представляет собой H или  $-C_1-C_5$ -алкил;  
 $R^4$  представляет собой H;



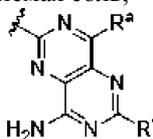


представляет собой

14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль;

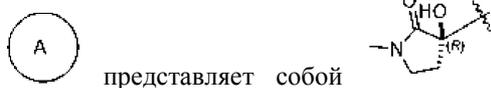
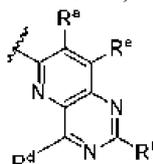
где функциональная группа (B) представляет собой

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль;



где функциональная группа (B) представляет собой

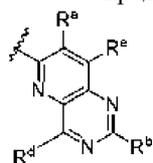
16. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где функциональная группа



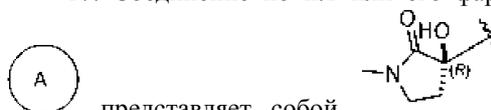
представляет собой

, а функциональная группа (B)

представляет собой



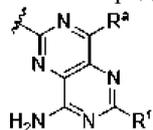
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где функциональная группа



представляет собой

, а функциональная группа (B)

представляет собой



18. Соединение, выбранное из следующих соединений:

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримида[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримида[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-

он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;

(S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;

(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;

1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;

(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;

(S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-

d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

- (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;
- (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пиррило[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрил;
- (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- 2-(3-((1H-пирозол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин;
- (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-c] пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;
- (R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентанон;

(S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметилциклопентанон;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил;

(R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-трет-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидроксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1Н-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;

- (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;
- (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- 1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;
- (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;
- рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;
- (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;
- (R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-a]пиразин-8-он;
- (R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он;
- (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-

ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 ((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-c]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;  
 (R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;  
 (R)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;  
 (R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамид;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид;  
 (R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S,5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-



метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (3R,5R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он; и  
 их фармацевтически приемлемых солей.

19. Соединение по п.18, где указанное соединение выбирают из следующих соединений:  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пирразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-пирразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;

(S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7Н-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3Н)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

- (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 2-(3-((1H-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-c]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;  
 (S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил;

(R)-3-((3-(4-аминогиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9Н-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-

циклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((5-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминогиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5Н)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол; рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-

тетрагидрохинолин-8-ол;

(S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-трет-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидроксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиримидин-7-ол;  
 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;

(S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;

(R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-a]пиразин-8-он;

(R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-c]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;

(R)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;

(R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамид;

(\*S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид;

(R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S, 5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (3R,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-

метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]окси-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он; и их фармацевтически приемлемых солей.

20. Соединение по п.18, где указанное соединение выбирают из следующих соединений:

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;

(R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метил-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

21. Соединение по п.18, где указанное соединение выбирают из следующих соединений:

(3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

22. Соединение по п.21, где указанное соединение выбирают из следующих соединений:



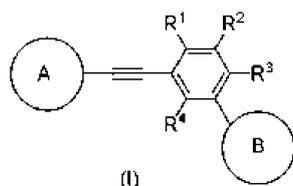
шей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.1.

33. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.18.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.21.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения или его фармацевтически приемлемой соли по п.22.

36. Способ лечения пациента, у которого есть или диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью NIK, включающий введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



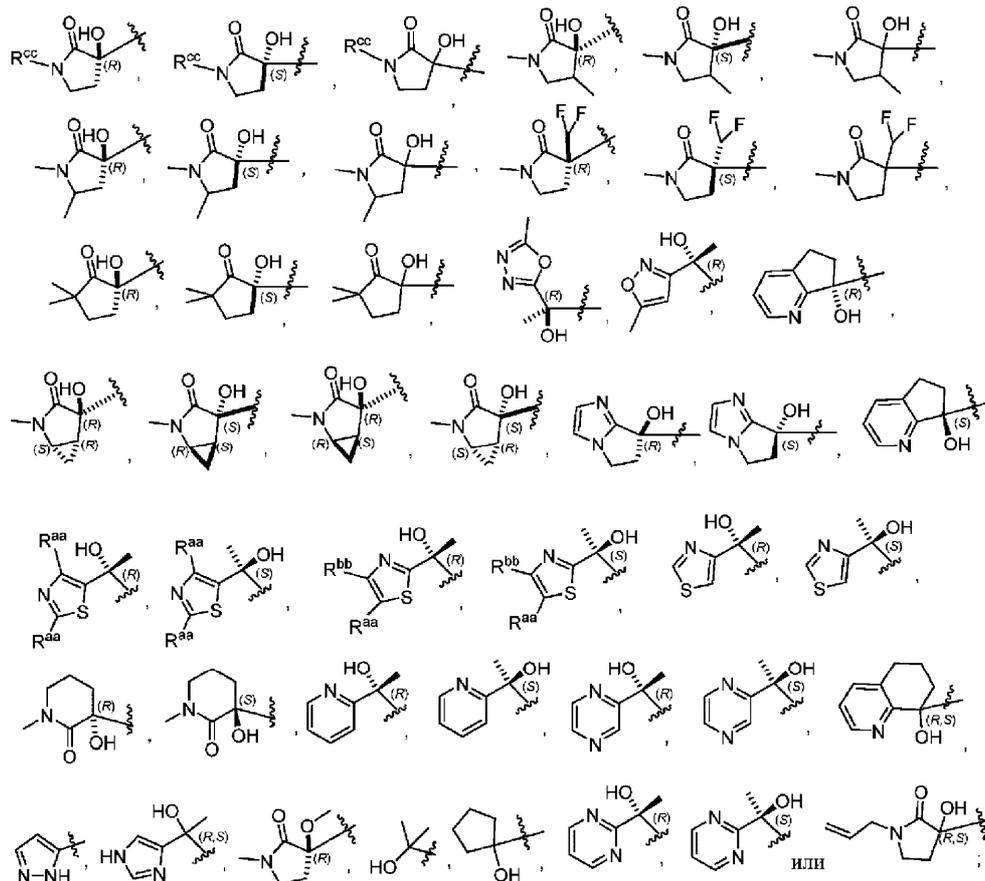
где R<sup>1</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>2</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -OCH<sub>3</sub> или -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкил;

R<sup>4</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

функциональная группа представляет собой

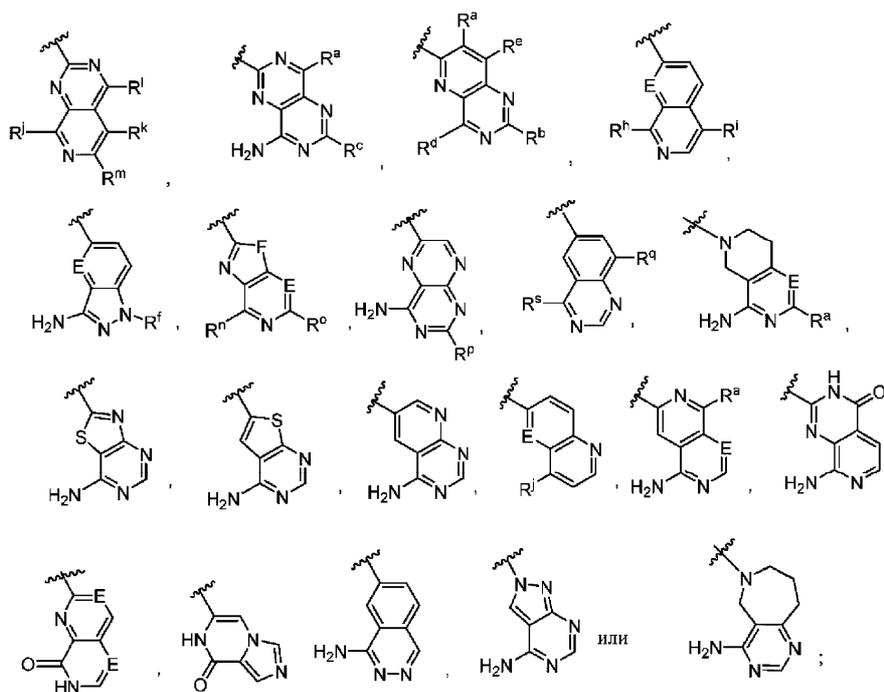


R<sup>aa</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>bb</sup> представляет собой H, -CH<sub>3</sub> или -CF<sub>3</sub>;

R<sup>cc</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>, -CD<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

функциональная группа представляет собой



E представляет собой N или CH;

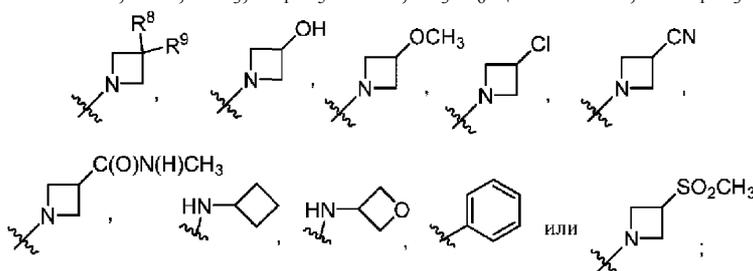
F представляет собой O, S, NH или NCH<sub>3</sub>;

R<sup>a</sup> представляет собой H или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>b</sup> представляет собой H, D, -OH, F, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-галогеналкил, -NH<sub>2</sub>, циклопропил или -CH<sub>2</sub>OH;

R<sup>c</sup> представляет собой H, D или -CH<sub>3</sub>;

R<sup>d</sup> представляет собой H, -CN, -CF<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -N(R<sup>6</sup>)R<sup>7</sup>,



где R<sup>6</sup> представляет собой H или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>7</sup> представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -COCH<sub>3</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-галогеналкил или -CH<sub>2</sub>CN, или R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> взяты вместе с атомом азота, к которому они присоединены, с образованием

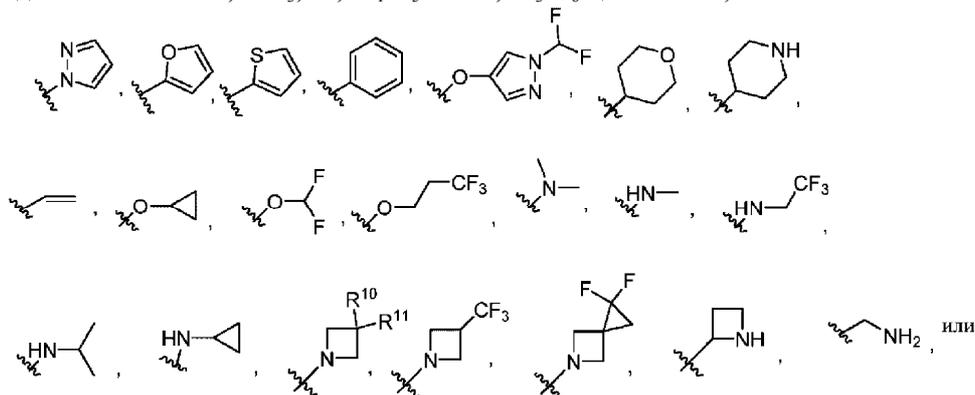


функциональной группы, где m равно 0 или 1, а p равно 0 или 1;

R<sup>8</sup> представляет собой H, F или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

R<sup>9</sup> представляет собой H, F или -C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил;

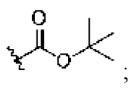
R<sup>c</sup> представляет собой H, -CD<sub>3</sub>, Br, -C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;



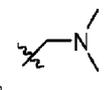
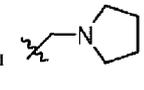
$-C_1-C_5$ -алкил, замещенный 1-3 группами  $R^g$ , где  $R^g$  представляет собой  $-NH_2$  или F;

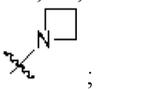
$R^{10}$  представляет собой H или F;

$R^{11}$  представляет собой H или F;

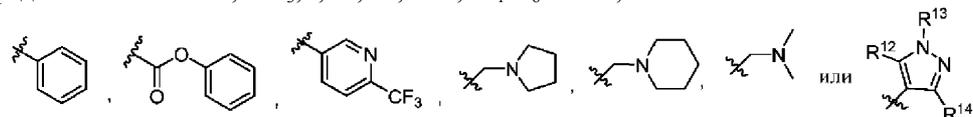
$R^f$  представляет собой H,  $-CH_3$  или ;

$R^h$  представляет собой  $-CH_3$ ,  $-NH_2$  или ;

$R^i$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CN$ , Br,  или ;

$R^j$  представляет собой  $-NH_2$  или ;

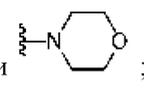
$R^k$  представляет собой H,  $-CF_3$ , I, Cl, Br,  $-CN$ ,  $-C_1-C_6$ -алкил,



$R^{12}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^{13}$  представляет собой H,  $-CH_3$ ,  $-CH_2(C)(CH_3)_2OH$ ,  $-(CH_2)_3CN$  или  $-(CH_2)_2NH_2$ ;

$R^{14}$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^l$  представляет собой H,  $-C_1-C_4$ -алкил,  $-CF_3$ , , , или ;

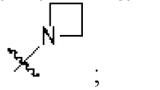
$R^m$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

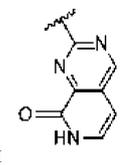
$R^n$  представляет собой  $-NH_2$ ;

$R^o$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

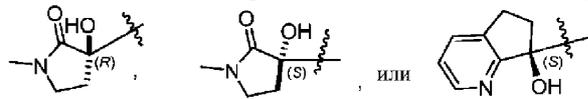
$R^p$  представляет собой H или  $-CH_3$ ;

$R^q$  представляет собой H,  $-CN$ , F, Cl,  $-OCH_3$ ,  $-CF_3$  или  $-CH_3$ ; и

$R^s$  представляет собой  $-NH_2$  или ;

при условии, что если функциональная группа  представляет собой , а каждый из

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой H, то функциональная группа  представляет собой



37. Способ по п.36, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбираются из рака, воспалительных заболеваний, аутоиммунных расстройств, иммунодерматологических заболеваний и метаболических расстройств.

38. Способ по п.37, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбираются из СКВ, ревматоидного артрита, РТПХ, отторжения трансплантата, синдрома Шегрена, вульгарной пузырчатки, ладонно-подошвенного пустулеза, гнойного гидраденита, ожирения и диабета.

39. Способ лечения субъекта, у которого есть или диагностировано заболевание, расстройство или медицинское состояние, опосредованное активностью NIK, включающий введение требующему такого лечения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения, выбранного из следующих соединений:

(R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминоптеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1-метилпирразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-пирразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-этоксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (S)-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 1-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]циклопентанол;  
 (R)-4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 4-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]-2-метил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((5-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-2-[3-[2-(7-гидрокси-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ил)этинил]фенил]-7H-пиридо[3,4-d]пиримидин-8-он;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-изобутилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4(3H)-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-морфолинопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(диметиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-5-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-((3-(8-амино-6-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (S)-7-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (S)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;

(S)-3-[2-[3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-((3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(1-амино-7-изохинолил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-амино-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5Н-пиррило[1,2-а]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-(метиламино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(8-амино-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-4-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(2,2,2-трифторэтил)пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-бромпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминофалазин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4-изопропилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(трифторметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-йодпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-тиазол-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-[3-(4-аминохиназолин-6-ил)фенил]-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 2-(3-((1Н-пиразол-5-ил)этинил)фенил)-4-метилпиридо[3,4-d]пиримидин-8-амин;  
 (R)-4-(3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метилхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-аминопиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-

2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-бром-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-фтор-хиназолин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-метоксихиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминотиазоло[4,5-с]пиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-хлорхиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-[2-[3-(5-амино-2,6-нафтиридин-3-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(8-амино-5-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-фенилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-метилпиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-гидрокси-2-метил-пропил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(3,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-амино-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)хиназолин-8-карбонитрил;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(5-метил-1H-пиразол-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-фенил 8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-карбоксилат;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-этилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-амино-5-изобутилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;  
 (S)-2-[2-[3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-2-гидрокси-5,5-диметил-циклопентанон;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[1-(2-аминоэтил)пиразол-4-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-3-[2-[3-(4-амино-8-метил-пиридо[3,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(8-амино-4,5-диметилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[4-[8-амино-2-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]пиридо[3,4-d]пиримидин-5-ил]пиразол-1-ил]бутаннитрил;  
 (R)-3-((3-(4-аминотиено[2,3-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(7-аминооксазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(6-амино-9-метил-9H-пурин-8-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;  
 (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(1-пиперидилметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

- (R)-7-[2-[3-(4-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-6-ил)фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-а]имидазол-7-ол;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-[6-(трифторметил)-3-пиридил]пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(4-амино-2-метил-птеридин-6-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-амино-5-неопентилпиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((5-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-5-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-2-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-7-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4,6-диметилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(2-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-5-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- рацемический-8-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол;
- (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;
- (R)-3-((3-(8-амино-4-метилпиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил-6-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-трет-бутил 3-амино-5-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]индазол-1-карбоксилат;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(пирролидин-1-илметил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-[8-амино-5-(диметиламинометил)-1,7-нафтиридин-2-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(гидроксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-[2-[3-(3-амино-1H-индазол-5-ил)фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;
- (R)-3-((3-(4-амино-2,7-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-метилтиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-[2-[3-(7-амино-5-метил-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидропирроло[1,2-a]имидазол-7-ол;  
 (R)-7-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-5,6-дигидроциклопента[b]пиридин-7-ол;  
 1-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]циклопентанол;  
 (S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(8-аминопиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-7-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-(2-пиридил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(4-трифторметил)тиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метоксифенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 1-аллил-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 рацемический-1-аллил-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиримидин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпиперидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-пиразин-2-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 рацемический-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(1H-имидазол-4-ил)бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(2,4-диаминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-(дифторметил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(метоксиметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-метокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-(фторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-(метил-d<sub>3</sub>)пирролидин-2-он;  
 (S)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-2-гидроксипиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-4-[3-(4-амино-2-метил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил]-2-тиазол-4-ил-бут-3-ин-2-ол;  
 (R)-4-(3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)-2-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-3-((3-(7-аминотиазоло[4,5-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метил-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-(тридейтериометил)пирролидин-2-он;

(R)-4-[3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метил-фенил]-2-(5-метилизоксазол-3-ил)бут-3-ин-2-ол;

(R)-6-[3-[2-(3-гидрокси-1-метил-2-оксо-пирролидин-3-ил)этинил]фенил]-7H-имидазо[1,5-a]пиазин-8-он;

(R)-3-((3-(8-амино-1,5-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-7,8-дигидропиридо[4,3-d]пиримидин-6(5H)-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4(3H)-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пирролидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

((R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-5,7,8,9-тетрагидро-6H-пиримидо[5,4-c]азепин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(пиперидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-диметилазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(этиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(оксетан-3-иламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-3-((3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(1-(азетидин-1-ил)изохинолин-7-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хинолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(циклобутиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;

(R)-3-((3-(4-(3-фторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-2-((6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетонитрил;

(R)-3-((3-(4-((2,2-дифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)азетидин-3-карбонитрил;

(R)-3-((3-(4-(азетидин-1-ил)хиназолин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-(3-хлоразетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(3-(метилсульфонил)азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-1-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)-N-метилазетидин-3-карбоксамид;

(R)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(5-бром-8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-2-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-8-метил-1,7-нафтиридин-5-карбонитрил;  
 (R)-3-((3-(5,8-диметил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-8-бромпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (S)-3-((3-(4-амино-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил)ацетамид;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)ацетамид;  
 (S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (3R,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5S)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3S,5R)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (3R,5S)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он;  
 (R)-N-(6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-ил-2-d)метансульфонамид;  
 (R)-3-((3-(4-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)-4-(трифторметокси)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-3-((3-(4-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-1-метилпирролидин-2-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S,5R)-4-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1S,4S,5R)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (1R,4R,5S)-4-((3-(4-аминопиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;  
 (R)-3-((3-(4-амино-8-циклопентилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;  
 (R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(4-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(R)-6-(3-((3-гидрокси-1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)этинил)фенил)пиридо[3,2-d]пиримидин-4-карбонитрил;

(R)-3-гидрокси-1-метил-3-((3-(8-метил-1,7-нафтиридин-2-ил)фенил)этинил)пирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(4-амино-8-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(аминометил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-изопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(трифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2,8-диметилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(метил-d<sub>3</sub>)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(пиперидин-4-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-2-фторпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(S)-3-((3-(4-амино-8-(дифторметил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3R,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3S,4S\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(3S,4R\*)-3-((3-(4-амино-2-метилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1,4-диметилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(диметиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(метиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(изопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропиламино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(дифторметокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3-дифторазетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[8-амино-4-метил-пиримидо[5,4-d]пиримидин-2-ил]-4-метил-фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклопропилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-пиразол-1-ил-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(циклопропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[1-(дифторметил)пиразол-4-ил]окси-пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(3,3,3-трифторпропокси)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(2,2-дифтор-5-азаспиро[2.3]гексан-5-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метил-пирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-этилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-циклобутилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-фенилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-

метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(тиофен-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-(фуран-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(3R)-3-((3-(4-амино-8-(азетидин-2-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил-2-d)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-винилпиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-[3-(трифторметил)азетидин-1-ил]пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-[2-[3-[4-амино-8-(азетидин-1-ил)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил]фенил]этинил]-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(R)-3-((3-(4-амино-8-((2,2,2-трифторэтил)амино)пиридо[3,2-d]пиримидин-6-ил)фенил)этинил)-3-гидрокси-1-метилпирролидин-2-он;

(1R,4R,5S)-4-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-4-гидрокси-2-метил-2-азабицикло[3.1.0]гексан-3-он;

(3R,5R)-3-((3-(7-аминотиазоло[5,4-d]пиримидин-2-ил)-4-метилфенил)этинил)-3-гидрокси-1,5-диметилпирролидин-2-он; и

их фармацевтически приемлемых солей.

40. Способ по п.39, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбираются из рака, воспалительных заболеваний, аутоиммунных расстройств, иммунодерматологических заболеваний и метаболических расстройств.

41. Способ по п.40, в котором заболевание, расстройство или медицинское состояние выбираются из СКВ, ревматоидного артрита, РТПХ, отторжения трансплантата, синдрома Шегрена, вульгарной пузырчатки, ладонно-подошвенного пустулеза, гнойного гидраденита, ожирения и диабета.

