

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 046117

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.02.07

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

(21) Номер заявки
202092767

(22) Дата подачи заявки
2019.05.16

(54) ГЕТЕРОКОНДЕНСИРОВАННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИДГ

(31) 18173430.2

(56) WO-A2-9833798
WO-A2-2008021389

(32) 2018.05.21

(33) EP

(43) 2021.04.13

(86) PCT/EP2019/062605

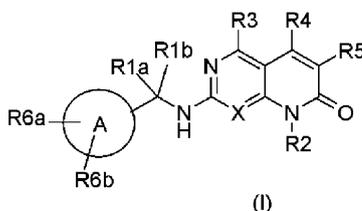
(87) WO 2019/224096 2019.11.28

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕРВИАНО МЕДИКАЛ САЙЕНСИЗ
С.Р.Л. (IT)

(72) Изобретатель:
Казале Елена, Казушелли Франческо,
Дизингрини Тереза, Маньяги Паола,
Мальджезини Беатриче, Мотто
Илария, Нуволони Стефано (IT)

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

(57) Изобретение относится к замещенным гетероконденсированным аналогам пиридоны формулы (I), которые модулируют активность изоцитратдегидрогеназы (ИДГ). Соединения настоящего изобретения поэтому полезны в лечении заболеваний, вызванных мутированным ИДГ1 и/или мутированным ИДГ2 ферментом и/или ИДГ1 ферментом дикого типа. Данное изобретение также представляет способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы лечения заболеваний с применением фармацевтических композиций, содержащих эти соединения.



B1

046117

046117

B1

Данное изобретение относится к определенным замещенным гетероконденсированным аналогам пиридона, которые модулируют активность изоцитратдегидрогеназы (ИДГ). Соединения по настоящему изобретению поэтому полезны при лечении заболеваний, вызванных мутированным ИДГ1 и/или мутированным ИДГ2 ферментом и/или ИДГ1 ферментом дикого типа. Настоящее изобретение также представляет способы получения этих соединений, фармацевтических композиций, содержащих эти соединения, и способы лечения заболеваний с применением фармацевтических композиций, содержащих эти соединения.

Уровень техники

Изоцитратдегидрогеназы (ИДГ) представляют собой семейство металлозависимых оксидоредуктаз, участвующих в клеточном метаболизме. Эти ферменты катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до альфа-кетоглутарата с образованием в процессе диоксида углерода и NADH или NADPH.

Были идентифицированы три разных вида этого семейства: ИДГ1 и ИДГ2, которые являются структурно родственными гомодимерами и используют NADP⁺ в качестве акцептора электрона, и ИДГ3, которая является гетеротримерным комплексом и использует вместо этого NAD⁺ в качестве акцептора электрона.

ИДГ1 локализуется в цитоплазме и пероксисомах и представляет собой основной источник производства NADPH для клеток, в то время как ИДГ2 локализуется в митохондриях как неотъемлемая часть цикла трикарбоновых кислот (ЦТК). Ген ИДГ1 человека кодирует белок из 414 аминокислот, аминокислотная последовательность которого может быть найдена под номером доступа UniProtKB 075874. Ген ИДГ2 человека кодирует белок из 452 аминокислот, аминокислотная последовательность которого может быть найдена под номером доступа UniProtKB P48735.

Соматические гетерозиготные мутации в изоцитратдегидрогеназе 1 (ИДГ1) были идентифицированы в приблизительно 80% глиом II-III стадии, и во вторичных глиобластомах (см. Balss, J. Acta Neuropathol, 2008, 116, 597-602, Watanabe, T., Am. J. Pathol, 2009, 174, 1149-1153, Yan, H. N. Engl. J. Med. 2009, 360, 765-773). Мутации ИДГ1 также были найдены в 50% хондросаркомы (см. Amary MF, J. Pathol 2011, 224, 334-43), в 15%-20% внутрипеченочной холангиокарциномы (см. Borger DR, Oncol. 2012, 17, 72-9) и менее часто (<5%) в других солидных опухолях (например, глиобластомах, колоректальном раке, раке пищевода, раке мочевого пузыря, меланоме, карциноме простаты, аденокарциноме молочной железы (см. Cerami E, Cancer Discov. 2012, 2, 401-4).

Мутации ИДГ1 и ИДГ2 также наблюдали во множестве гемопоэтических новообразований, наиболее часто в 10-15% острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) (см., например, Mardis ER, NEngl J. Med. 2009, 361, 1058-66, Gross S, J. Exp. Med. 2010, 207, 339-44, Marcucci G, J. Clin. Oncol. 2010, 28, 2348-55) и 20% ангио-иммунобластной Т-клеточной лимфоме (см. Cairns RA, Blood 2012, 119, 1901-3).

Интересно, что такие же мутации в ИДГ1 или ИДГ2 были выявлены в большинстве энхондром и гемангиом веретенообразных клеток у пациентов с болезнью Оллье и синдромом Маффучи, ненаследственными заболеваниями скелета (см. Amary et al., Nature Genetics, 2011, 1261-1265; и Pansuriya TC, Nat. Genet. 2011, 43, 1256-61).

Все мутации были обнаружены в гетерозиготности взаимоисключающим образом и в определенных тканях. Эти мутации находятся в каталитическом домене фермента, ответственного за координацию 2-оксоглутарата, и включают в себя в основном Arg 132 (R132) в ИДГ1 и Arg 140 (R140) или Arg 172 (R172) в ИДГ2, которые могут мутировать в разные аминокислоты. В ИДГ1 были идентифицированы и другие мутации, хотя и с очень низкой частотой (например, Arg 100 и Gly 97; Dang L, Nature, 2009, 462, 739-44). Во всех случаях эти точки мутации Arg в Cys, His, Lys, Leu или Ser отменяют связывание магния и предотвращают превращение изоцитрата в альфа-кетоглутарат. Вместо этого мутировавшие ферменты приобретают неоморфную активность, которая превращает альфа-кетоглутарат в R(-)-2-гидроксиглутарат (R-2-HG) (см. P.S. Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225). В общем, продукция 2-HG является энантиоспецифической, что приводит к образованию D-энантиомера (также известного как R-энантиомер или R-2-HG). Было показано, что R(-)-2-гидроксиглутарат действует как онкометаболит, в основном через ингибирование некоторых ДНК и гистондеметилаз. Следствием на клеточном уровне является эпигенетическое перепрограммирование, ведущее к другому транскрипционному активу, который вызывает дедифференциацию и образование опухолей.

Было показано, что сверхэкспрессия ИДГ1 сдерживает менее дифференцированное состояние опухолевой клетки, способствует росту, ускоряет развитие опухоли и снижает восприимчивость к РТК-таргетным терапиям при глиобластоме (ГБМ) и других солидных и системных опухолевых моделях. На молекулярном уровне, уменьшение активности ИДГ1 вызывает снижение образования α -кетоглутарата (α -KG) и NADPH, опустошение восстановленного глутатиона, повышение уровней активных форм кислорода (АФК) и улучшение метилирования гистона и экспрессии маркеров дифференциации. Фармакологическое ингибирование ИДГ1 малыми молекулами снижает опухолевую массу ГБМ и повышает выживаемость мышей PDX. Эти данные также позволяют предположить, что связанное с раком повышение экспрессии ИДГ1 представляет собой работающий ("подающийся воздействию лекарственных

средств") способствующий раку механизм и обеспечивает обоснование оценке ингибиторов дикого типа ИДГ1 в качестве противоопухолевых агентов (см. Calvert et al., 2017, Cell Reports 19, 1858-1873).

Следовательно, ингибирование активности ферментов ИДГ является потенциальным вариантом терапевтического лечения опухолей и других заболеваний, связанных с ИДГ.

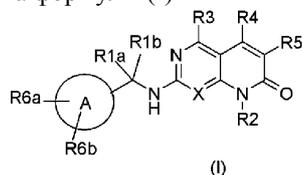
Соответственно, существует острая медицинская потребность в терапевтических средствах, активных против заболеваний, вызванных и/или связанных с мутированными ферментами ИДГ и/или избыточными функциями ИДГ дт, и предпринимаются некоторые попытки разработать ингибиторы, в частности низкомолекулярные ингибиторы их альфа-гидроксильной неоморфной активности.

Определенные производные пиридопиримидин-7-она, обладающие биологической активностью в качестве ингибиторов киназы, раскрыты в WO 2005/047284 от имени Hoffmann La Roche.

Другие соединения пиридопиримидин-7-она, применяемые в качестве ингибиторов киназы, раскрыты в WO 2007044813, от имени Exelixis Inc., и в WO 2008/034008 от имени Deciphera Pharmaceuticals Lcc.

Авторы изобретения обнаружили, что соединения формулы (I), описанные ниже, являются ингибиторами мутировавших ферментов ИДГ1 и/или мутировавших ферментов ИДГ2 и/или ИДГ1 дикого типа и, таким образом, полезны для лечения заболеваний, вызванных высоким уровнем 2-HG, или вызванные сверхфункциями ИДГ дт.

Соответственно первый объект настоящего изобретения представляет собой замещенное гетероконденсированное производное пиридона формулы (I)



где

X представляет собой азот или -CH-;

R1a представляет собой водород или линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

R1b представляет собой (C₁-C₆)алкил, или вместе с атомом, с которым они связаны, R1a и R1b могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкил;

A представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, арил, выбранный из фенила и нафтила, пиридинил, адмантил, 2-оксохинолин-3-ил, 1H-бензимидазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил;

каждый R6a представляет собой водород; гидроксиметил; галоген; метилсульфонил; необязательно замещенный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, 1-метил-пиразолила и пиридила; гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперазинила и тетрагидропиридинила, необязательно замещенный этилом, бензилоксикарбонил, акрилоилом, т-бутоксикарбонил или циклопропилкарбонил; -OR7, -COOMe, -CONR7R8; -CH(R14)NR7R8; 2-фторпиримидин-4-ил; фенил-2-карбонитрил; трет-бутил 3,6-диидропиримидин-1(2H)-карбоксилат или 2-трифторметилпиримидин-4-ил;

где

R14 представляет собой водород или линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил,

необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкилом;

R8 представляет собой водород;

R7 выбран из: водорода; линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил; (C₃-C₆)циклоалкил, необязательно замещенный двумя атомами галогена; фенила; гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из пиперидинила, пирролила, пирролидинила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, акрилоилом, изопропилом, изобутирилом, т-бутоксикарбонил и бензилоксикарбонил; или, вместе с атомом азота, с которым они связаны, R7 и R8 образуют 5-7-членную гетероциклическую группу, необязательно содержащую один дополнительный гетероатом, выбранный из O и NR9, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₃-алкилом; или, вместе с атомом азота, с которым они связаны, R7 и R8 образуют фениловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты;

где:

R9 представляет собой водород, линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, -COOR10 или -COR11;

где

R10 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

R11 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном или OH, или (C₂-C₆)алкенил;

R6b представляет собой водород или галоген;

R2 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном; гидроксил; бензил, необязательно замещенный гидроксильной группой, одним или двумя атомами фтора или метилом; циклопропил; циклобутилметил; циклогексилметил; 2-метоксиэтил; 4-фтор-2-(трифторметил)бензил; 2,2-диметил-3-пропановую кислоту; 2,2-диметил-3-пропанамид; N,2,2-триметил-

3-пропанамид; N,N,2,2-тетраметил-3-пропанамид; 2,2-диметил-N-(3-метилфенил) пропанамид; N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-пропанамид; N-(2-гидроксипропил)-2,2-диметил-3-пропанамид; N-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-пропанамид; 2,2-диметил-3-пропаннитрил и 4-этинил-2-фторбензил;

R3 представляет собой водород, циано, NR13R13a, OR12, линейный (C₁-C₆)алкил или (2,4-диметоксибензил)амино;

где

R12 представляет собой линейный (C₁-C₆)алкил;

каждый R13, R13a независимо выбирают из водорода или линейного (C₁-C₆)алкила;

R4 представляет собой водород или линейный (C₁-C₆)алкил;

R5 представляет собой водород, фтор или -OR12

или его фармацевтически приемлемая соль.

Предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения,

где

X представляет собой азот;

R5 представляет собой водород или фтор.

Более предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения,

где

A представляет собой арил;

R2 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил.

Наиболее предпочтительными соединениями формулы (I) являются соединения,

где

R6a представляет собой -CH(R14)NR7R8;

где R7 и R8 образуют 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один дополнительный гетероатом NR9.

Предпочтительными конкретными соединениями формулы (I) или их фармацевтически приемлемыми солями являются соединения, перечисленные ниже:

метил 4-[(1S)-1-[(8-бензил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 1);

метил 4-[(1S)-1-[(8-этил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 2);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(метоксиметил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 3);

метил 4-[(1S)-1-[(8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 4);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(2-метилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 5);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(4-фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 6);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(3,5-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 7);

метил 4-[(1S)-1-[(8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 8);

метил 4-[(1S)-1-[(7-оксо-8-(пропан-2-ил)-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 9);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(3-метилоксетан-3-ил)метил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 10);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоат (соед. 11);

2-[[[(1S)-1-циклогексилэтил]амино]-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 12);

8-этил-2-[[[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он

- (соед. 13);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он
(соед. 14);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(пентан-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 15);
8-бензил-2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он
(соед. 16);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 17);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 18);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 19);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 20);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 21);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 22);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(3,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 23);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-[3-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 24);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 25);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-[4-(трифторметокси)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 26);
4-{{2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил}метил}бензонитрил (соед. 27);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(4-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 28);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(3,5-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 29);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(3-метоксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 30);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2,6-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 31);
2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-4-метил-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 32);
8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-метоксифенил)этил}амино} пиридо[2,3-

d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 33);
 2-{[(1S)-1-(4-бромфенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 34);
 2-{[(1S)-1-(4-бромфенил)этил]амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 35);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 36);
 метил 2,2-диметил-3-[2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноат (соед. 37);
 8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 38);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{[(1R)-1-фенилэтил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 39);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 40);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(2-фенилпропан-2-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 41);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(1-фенилциклопропил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 42);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(1-фенилциклобутил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 43);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-[[1-(трицикло[3.3.1.1^{3,7}]дец-1-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 44);
 8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 45);
 8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 46);
 8-(2,2-диметилпропил)-6-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 47);
 Метил 4-[(1S)-1-[[8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензоат (соед. 48);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(4-феноксифенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 49);
 2-{[(1S)-1-(6-хлор-2-оксохинолин-3-ил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 50);
 8-бензил-2-{[(1S)-1-(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 51);
 8-бензил-2-({(1S)-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 52);
 2-({(1S)-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}амино)-8-(2,2-

диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 53);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 54);
 2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 55);
 4-(4-{{(S)-1-[8-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензил}пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (соед. 56);
 2-{{(S)-1-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-фтор-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 57);
 2-{{(S)-1-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-метокси-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 58);
 4-(4-{{(S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензил}пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (соед. 59);
 2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-5-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 60);
 8-(бутан-2-ил)-2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 61);
 8-[(2S)-бутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 62);
 этил 2-[2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноат (соед. 63);
 2-[2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаннитрил (соед. 64);
 2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 65);
 8-[(1S)-1-циклогексилэтил]-2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 66);
 2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 67);
 2-{{(1S)-1-[3-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 68);
 2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 69);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-фенилпропил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 70);
 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(3-гидроксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 71);
 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(4-гидроксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 72);

4-[(1S)-1-{[8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензойная кислота (соед. 73);

4-[(1S)-1-{[8-(2-фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензойная кислота (соед. 74);

4-[(1S)-1-{[8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-N-(4,4-дифторциклогексил)бензамид (соед. 75);

4-[(1S)-1-{[8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (соед. 76);

8-(2,6-дифторбензил)-2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 77);

4-[(1S)-1-{[8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид (соед. 78);

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 79);

N-циклопентил-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 80);

N-циклогексил-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 81);

2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил)бензамид (соед. 82);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 83);

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил)-2-фторбензамид (соед. 84);

N-(3,3-дифторциклобутил)-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 85);

4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 86);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-{4-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 87);

2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид (соед. 88);

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-2-фторбензамид (соед. 89);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 90);

2-{{(1S)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 91);

8-(2,6-дифторбензил)-2-{{(1S)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 92);

2-({(1S)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 93);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 94);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 95);

8-бензил-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 96);

2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 97);

8-(2,6-дифторбензил)-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 98);

8-(2,6-дифторбензил)-2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 99);

2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 100);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 101);

2-({(1S)-1-[4-(азепан-1-илметил)фенил]этил}амино)-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 102);

2-{{(1S)-1-{4-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 103);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 104);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 105);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 106);

8-[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропил]-2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 107);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 108);

8-(циклобутилметил)-2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 109);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 110);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 111);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-метилбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 112);

8-(циклогексилметил)-2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 113);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 114);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 115);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 116);

2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 117);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-4-метил-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 118);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 119);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[2-(гидроксиметил)-2-метилпентил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 120);

2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропановая кислота (соед. 121);

2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 122);

N,2,2-триметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 123);

N, N,2,2-тетраметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 124);

2,2-диметил-N-(3-метилфенил)-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 125);

N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 126);

N-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 127);

N-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (соед. 128);

2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаннитрил (соед. 129);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 130);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(пиридин-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 131);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 132)

8-(2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 133);

4'-((1S)-1-[[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил]бифенил-2-карбонитрил (соед. 134);

8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 135);

8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 136);

8-(2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 137);

8-(2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он дигидрохлорид (соед. 138);

2-[[[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 139);

2-[[[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 140);

2-[[[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 141);

2-[[[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 142);

2-[[[(1S)-1-[4-[(4-[(2E)-бут-2-еноил]пиперазин-1-ил]метил]фенил]этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 143);

8-(2,2-диметилпропил)-2-[[[(1S)-1-(4-{[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 144);

8-(2,2-диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 145);

4-(4-{(S)-1-[8-((S)-1,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты бензиловый эфир (соед. 146);

2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 147);

2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 148);

8-[(2R)-бутан-2-ил]-2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 149);

2-[[[(1S)-1-(4-{[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил}-3-фторфенил)этил]амино]-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 150);

2-[[[(1S)-1-(4-{[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил}-2-фторфенил)этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед.

151);

2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-2-фторфенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 152);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-[2-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 153);

4-(4-{{(S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (соед. 154);

8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-{{(S)-1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 155);

2-{{(S)-1-[4-(1-Акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 156);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-{[4-(2-метилпропаноил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 157);

2-{{(1S)-1-(4-{[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 158);

2-{{(S)-1-[4-(1-Акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 159);

8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-{{(S)-1-[4-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 160);

2-{{(S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 161);

8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-((S)-1-{4-[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-илметил]фенил}этиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (соед. 162);

2-{{(1S)-1-(4-бромфенил)этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 163);

2-{{(1S)-1-(4-{{(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил}метил}фенил)этил}амино}-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 164);

4'-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]бифенил-2-карбонитрил (соед. 165);

2-{{(1S)-1-[4-(2-фторпиперидин-4-ил)фенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 166);

трет-бутил 4-4-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]фенил}-3,6-дигидропиридине-1(2H)карбоксилат (соед. 167);

2-{{(1S)-1-[4-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 168);

2-{{(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 169);

- 2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 170);
- 8-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-{{(1S)-1-(4-{{(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил}метил}-3-фторфенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 171);
- 2-{{(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохиолин-3-ил)этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 172);
- 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 173);
- бензил 4-{{4-[(1S)-1-{{8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]фенил}пиперазин-1-карбоксилат (соед. 174);
- 2-{{(1S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)фенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 175);
- 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 176);
- 2-{{(1S)-1-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 177);
- бензил 4-{{2-фтор-4-[(1S)-1-{{8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]фенил}пиперазин-1-карбоксилат (соед. 178);
- 2-{{(1S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3-фторфенил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 179);
- 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 180);
- 2-{{(1S)-1-[6-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 181);
- 2-{{(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2-азидоэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 182);
- 2-{{(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил}амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 183);
- 2-{{(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 184);
- трет-бутил 4-(4-{{(1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино}этил}бензил)пиперазин-1-карбоксилат (соед. 185);
- 2-{{(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 186);
- 2-{{(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил}амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 187);
- 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-{4-[(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 188);
- трет-бутил 4-(4-{{(1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-

- ил)амино}этил}бензоил}пиперазин-1-карбоксилат (соед. 189);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}этил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 190);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторфенил}этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 191);
 N-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-2-фтор-4-[(1S)-1-{{7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензамид (соед. 192);
 трет-бутил 6-[(1S)-1-{{8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]-3',6'-дигидро-3,4'-бипиридине-1'(2'H)-карбоксилат (соед. 193);
 2-{{(1S)-1-(1'-акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил)этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 194);
 2-{{(1S)-1-[1'-(циклопропилкарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил]этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 195);
 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-[2'-(трифторметил)-3,4'-бипиридин-6-ил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 196);
 2-{{(1S)-1-(2'-фтор-3,4'-бипиридин-6-ил)этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 197);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[(2S)-1-фторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 198);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 199);
 трет-бутил 4-{{4-[(1S)-1-{{4-циано-8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилат (соед. 200);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-этоксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 201);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 202);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-4-(диметиламино)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 203);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-карбонитрил (соед. 204);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-4-[(2,4-диметоксibenзил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 205);
 2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-4-амино-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 206);
 2-{{(1S)-1-(4-{{(2R)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 207);
 2-{{(1S)-1-(4-{{(3R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил}амино}-

- 8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 208);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(2R)-4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 209);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(2S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 210);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(3S)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 211);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(2S)-4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 212);
 2-{[(1S)-1-{6-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 213);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 214);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 215);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(2,6-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 216);
 2-{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(4-этинил-2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 217);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-циклопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 218);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 219);
 2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 220);
 2-{[(1S)-1-(4-{1-[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-ил]пропил}фенил)этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 221);
 2-{[(1S)-1-[4-(1-{4-[(2E)-бут-2-еноил]пиперазин-1-ил}пропил)фенил]этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 222);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(3R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил]окси}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 223);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(3S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил]окси}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 224);
 фенил 4-[(1S)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилат (соед. 225);
 фенил 4-[(1R)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилат (соед. 226);
 2-{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-

(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 227);
 2-{{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 228);
 2-{{[(1R)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 229);
 2-{{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 230);
 2-{{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 231);
 4-{4-[(S)-1-(1-Этил-2-оксо-1,2-дигидро-[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]бензил}пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (соед. 232);
 4-(1-{4-[(S)-1-(1-Этил-2-оксо-1,2-дигидро-[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир (соед. 233);
 4-((S)-1-{4-[(S)-1-(1-Этил-2-оксо-1,2-дигидро-[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты фениловый эфир (соед. 234);
 7-{{(S)-1-[4-(3,3-дифтор-пиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-1-(2,2-диметилпропил)-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (соед. 235);
 7-{{(S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (соед. 236);
 7-((S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}-этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (соед. 237);
 7-((S)-1-{4-[(S)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он (соед. 238);
 7-{{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (соед. 239);
 2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-пропаноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 240);
 2-{{[(1S)-1-(4-{[(1S)-1-[4-(3-хлорпропаноил)пиперазин-1-ил]-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 242);
 2-{{[(1S)-1-(4-{[(1R)-1-[4-(3-гидроксипропаноил)пиперазин-1-ил]пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 243);
 2-[[1-(4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил]циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 244);

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 245);

2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 246);

2-[(1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 247);

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 248);

2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 249);

2-[(1S)-1-{4-[(2E)-pent-2-en-3-ил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (соед. 250); и

7-[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он (соед. 251).

Если стереогенный центр или другая форма асимметричного центра присутствует в соединении по настоящему изобретению, все формы такого оптического изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереомеры, должны быть охвачены здесь. Соединения, содержащие стереогенный центр, могут быть использованы в виде рацемической смеси, энантиомерно обогащенной смеси или рацемическая смесь может быть разделена с использованием хорошо известных методик и может использоваться индивидуальным энантиомером. В случаях, когда соединения имеют ненасыщенные двойные связи углерод-углерод, как цис (Z), так и транс (E) изомеры входят в объем данного изобретения.

В случаях, когда соединения могут существовать в таутомерных формах, таких как кето-енольные таутомеры, каждая таутомерная форма рассматривается как включенная в это изобретение, независимо от того, существует ли она в равновесии или преимущественно в одной форме.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают соли с неорганическими или органическими кислотами, например, азотной, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, хлорной, фосфорной, уксусной, трифторуксусной, пропионовой, гликолевой, молочной, щавелевой, fumarовой, малоновой, яблочной, малеиновой, винной, лимонной, бензойной, коричной, миндальной, метансульфоновой, изетионовой и салициловой кислотами.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) также включают соли с неорганическими или органическими основаниями, например, щелочными или щелочно-земельными металлами, особенно гидроксидами, карбонатами или бикарбонатами натрия, калия, кальция, аммония или магния, ациклическими или циклическими аминами.

Под термином "(C₁-C₆)алкил" подразумевают алифатическую (C₁-C₆) углеводородную цепь, содержащую только одинарные связи углерод-углерод, которая может быть прямой или разветвленной. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, n-пропил, изопропил, n-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, n-пентил, n-гексил и подобные.

Под термином "(C₃-C₆)циклоалкил" подразумевают, если не указано иное, 3-6-членное полностью углеродное моноциклическое кольцо, которое может содержать одну или несколько двойных связей, но не имеет полностью конъюгированной π-электронной системы.

Примерами (C₃-C₆)циклоалкильных групп, без ограничения, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексанил, циклогексенил и циклогексаденил. (C₃-C₆) циклоалкильное кольцо может быть необязательно дополнительно конденсировано или связано с ароматическими и неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами.

Под термином "гетероциклический" подразумевают 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, в котором один или несколько атомов углерода замещены гетероатомами, такими как азот, кислород и сера. Неограничивающими примерами гетероциклических групп являются, например, пиранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, пирролинил, имидазолинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиразолинил, тиазолинил, тиазолидинил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, 1,3-диоксоланил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и подобные. Гетероциклическое кольцо необязательно может быть дополнительно конденсировано или связано с ароматическими и неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами.

Под термином "(C₂-C₆)алкенил" подразумевают алифатическую прямую или разветвленную (C₂-C₆) углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1- или 2-бутенил и подобные.

Под термином "(C₂-C₆)алкинил" подразумевают алифатическую прямую или разветвленную (C₂-C₆) углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1- или 2-бутинил и подобные.

Под термином "(C₁-C₆)алкокси" подразумевают любой из определенных выше (C₁-C₆)алкилов, связанных с остатком молекулы через атом кислорода (-O-).

Термин "арил" относится к моно-, би- или поликарбоциклическому углеводороду с 1-4 кольцевыми системами, необязательно дополнительно конденсированными или связанными друг с другом одинарными связями, где по меньшей мере одно из карбоциклических колец является "ароматическим", где термин "ароматический" относится к полностью конъюгированной системе π-электронных связей. Неограничивающими примерами таких арильных групп являются фенил, α- или β-нафтил, α- или β-тетрагидронафталинил, бифенил и инданил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим гетероциклическим кольцам, обычно к 5-7-членным гетероциклам с 1-3 гетероатомами, выбранными из N, O или S; гетероарильное кольцо необязательно может быть дополнительно конденсировано или связано с ароматическими и неароматическими карбоциклическими и гетероциклическими кольцами. Неограничивающими примерами таких гетероарильных групп являются, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, имидазол, тиазолил, изотиазолил, пирролил, фуранил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, тиофенил, тиadiaзолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, индазолил, циннолинил, бензо[1,3]диоксолил, бензо[1,4]диоксолил, бензотиазолил, бензотиофенил, бензофуранил, изоиндолинил, бензоимидазолил, бензоксазолил, хинолинил, изохинолинил, 1,2,3-триазолил, 1-фенил-1,2,3-триазолил, 2,3-дигидроиндолил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензотиофенил, бензопиранил, 2,3-дигидробензоксазинил, 2,3-дигидрохиноксалинил и подобные.

Под термином "галоген" подразумевают фтор, хлор, бром или йод.

Под термином "полифторированный (C₁-C₆)алкил" или "полифторированный (C₁-C₆)алкокси" подразумевают любую из определенных выше (C₁-C₆)алкильных или (C₁-C₆)алкоксигрупп, которые замещены более чем одним атомом фтора, такую как, например, трифторметил, трифторэтил, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропил, трифторметокси и подобные.

Под термином "гидрокси(C₁-C₆)алкил" подразумевают любую из определенных выше (C₁-C₆)алкильных групп, несущих гидроксильную группу, такую как, например, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил и подобные.

Из всего вышперечисленного специалисту ясно, что любая группа, название которой является составным названием, таким как, например, "ариламино", должна пониматься как традиционно истолкованная частями, от которых она происходит, например, аминогруппа, которая замещена арилом, где арил такой, как определен выше.

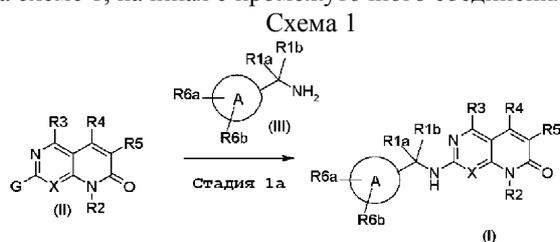
Аналогичным образом, любой из терминов, таких как, например, (C₁-C₆)алкилтио, (C₁-C₆)алкиламино, ди(C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)алкоксикарбонил, (C₁-C₆)алкоксикарбониламино, гетероциклилкарбонил, гетероциклилкарбониламино, (C₃-C₇)циклоалкилоксикарбонил и подобные, включают группы, где группы (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, арил, (C₃-C₇)циклоалкил и такие, как определены выше.

Настоящее изобретение также относится к способам получения соединения общей формулы (I), как определено выше, с использованием путей реакций и схем синтеза, описанных ниже, с использованием методов, доступных в данной области техники, и легко доступных исходных материалов. Приготовление определенных вариантов осуществления настоящего изобретения описано в следующих ниже примерах, но специалисты в данной области поймут, что описанные приготовления могут быть легко адаптированы для получения других вариантов осуществления настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в качестве примеров соединений согласно изобретению может быть осуществлен специалистами в данной области с помощью очевидных модификаций, например, путем соответствующей защиты мешающих групп, путем подходящей замены реагентов другими, известными в данной области, или путем стандартной модификации условий реакции. Альтернативно, другие реакции, упомянутые в данном документе или известные в данной области, будут признаны применимыми для получения других соединений изобретения.

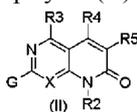
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены из легко доступных исходных материалов с применением следующих общих способов и методик. Если не указано иное, исходными материалами являются известные соединения или они могут быть получены из известных соединений согласно общеизвестным методикам. Следует понимать, что там, где описаны типичные или предпочтительные условия процесса (т.е. температура, время реакции, мольные отношения реагентов, растворители, давления), также могут быть использованы другие условия процесса, если не указано иное. Оптимальные условия реакции могут варьироваться в зависимости от конкретных используемых реагентов или растворителя, но такие условия могут быть определены специалистом в данной области с помощью обычных методов оптимизации.

Соединение общей формулы (I), как определено выше, может быть получено согласно общим спо-

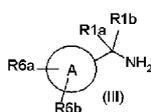
способам синтеза, описанным на схеме 1, начиная с промежуточного соединения формулы (II).



Следовательно, способ по настоящему изобретению включает следующие стадии:
Стадия 1а) взаимодействие соединения формулы (II)



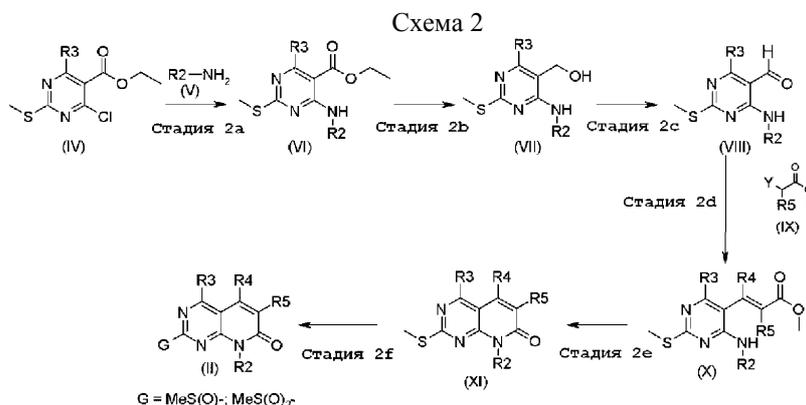
где G представляет собой хлор, MeS(O)_2^- или MeS(O)^- ;
R2, R3, R4 и R5 такие, как определены выше;
с соединением формулы (III)



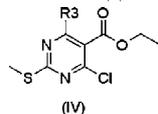
где A, R1a, R1b, R6a и R6b такие, как определены выше;
с получением соединения общей формулы (I), с получением соединения общей формулы (I), где A, R1a, R1b, R2, R3, R4, R5, R6a и R6b такие, как определены выше.

Соединение формулы (II) может быть получено согласно синтетической схеме 2 или схеме 4, показанных ниже:

соединение формулы (II), где G представляет собой MeS(O)_2^- или MeS(O)^- , может быть получено согласно схеме 2



Стадия 2а) замещение хлора промежуточного соединения формулы (IV)

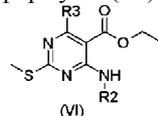


где R3 представляет собой водород или линейный ($\text{C}_1\text{-C}_6$)алкил, с промежуточным амином формулы (V)



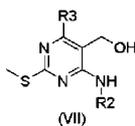
где R2 такой, как определено выше, с получением соединения формулы (IV);

Стадия 2b) взаимодействие соединения формулы (VI)



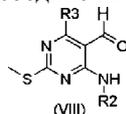
где R2 и R3 такие, как определены выше, с восстанавливающим агентом с получением соединения формулы (VII);

Стадия 2с) взаимодействие полученного соединения формулы (VII)

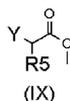


где R2 и R3 такие, как определены выше, с подходящим окисляющим реагентом с получением соединения формулы (VII);

Стадия 2d) взаимодействие полученного соединения формулы (VII)



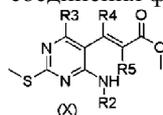
где R2 и R3 такие, как определены выше, с соединением формулы (IX)



где Y представляет собой подходящую уходящую группу для реакции Виттига или Хорнера-Водсворта-Эммонса (или реакции ХВЭ), такую как трифенилфосфоран или диэтилфосфонат и

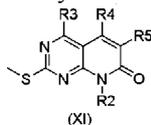
R5 представляет собой водород или фтор, с получением соединения формулы (X);

Стадия 2e) циклизация промежуточного соединения формулы (X)



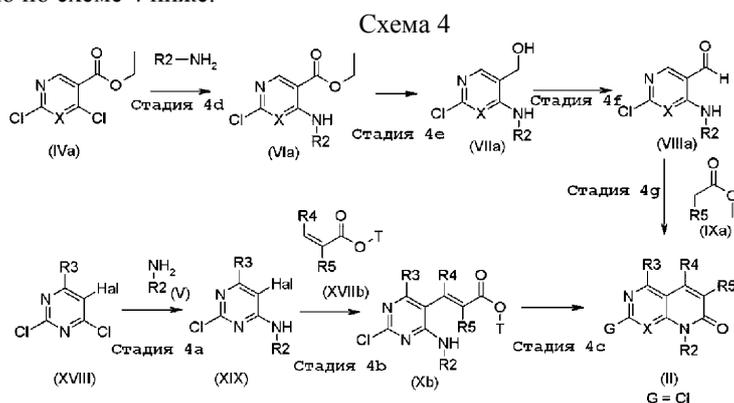
где R2, R3, R4 и R5 такие, как определены выше, в щелочных условиях, с получением промежуточного соединения формулы (XI);

Стадия 2f) смешивание полученного промежуточного соединения формулы (XI):

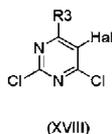


где R2, R3, R4 и R5 такие, как определены выше, с окисляющим реагентом с получением соединения формулы (II), где G представляет собой MeS(O)₂- или MeS(O)- и R2, R3, R4 и R5 такие, как определены выше;

Соединение формулы (II), где G представляет собой хлор и X представляет собой азот или -CH-, может быть получено по схеме 4 ниже:



Стадия 4a) взаимодействие соединения формулы (XVIII)

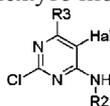


где R3 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил и Hal предпочтительно представляет собой бром или йод, с промежуточным соединением формулы (V)



где R2 такой, как определено выше, с получением соединения формулы (XIX);

Стадия 4b) смешивание полученного промежуточного соединения формулы (XIX)



(XIX)

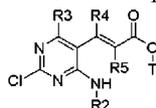
где R2, R3 и Hal такие, как определены выше, с реагентом формулы (XVIIb)



(XVIIb)

где R4 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил, R5 и T представляют собой водород, с получением соединения формулы (Xb);

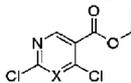
Стадия 4c) циклизация промежуточного соединения формулы (Xb):



(Xb)

где R2, R3, R4, R5 и T такие, как определены выше, с добавлением уксусного ангидрида, с получением промежуточного соединения формулы (II), где G представляет собой хлор, R4 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил, R5 представляет собой водород и R2 и R3 такие, как определены выше;

Стадия 4d) замещение хлора промежуточного соединения формулы (IVa)



(IVa)

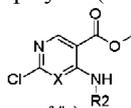
где X представляет собой N, или -CH, с промежуточным амином формулы (V)



(V)

где R2 такой, как определено выше, с получением соединения формулы (VIa);

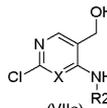
Стадия 4e) взаимодействие соединения формулы (VIa)



(VIa)

где X представляет собой N или -CH, и R2 такой, как определено выше, с восстанавливающим агентом, с получением соединения (VIIa);

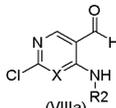
Стадия 4f) взаимодействие полученного соединения формулы (VIIa)



(VIIa)

где X представляет собой N или -CH, и R2 такой, как определено выше, с подходящим окисляющим реагентом;

Стадия 4g) взаимодействие полученного соединения формулы (VIIIa)



(VIIIa)

где R2 такой, как определено выше, с соединением формулы (IXa)



(IXa)

где R5 представляет собой водород или OR12, где R12 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил, с получением соединения формулы (II), где G представляет собой хлор, и X представляет собой азот или -CH-, R2 такой, как определено выше, R3 и R4 представляют собой водород, и R5 представляет собой водород, или OR12, где R12 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил.

Согласно стадии 1a замещение уходящей группы, такой как метилсульфон, метилсульфоксид или хлорное промежуточное соединение формулы (II), промежуточным соединением формулы (III) проводят с применением органического основания, такого как ДИПЭА, CsF в качестве ускорителя реакции, в подходящем растворителе, таком как АЦН, ДМСО, и при температуре 60-120°C при обычном нагревании

или микроволновом облучении, в течение времени 1-24 ч;

альтернативно, и более конкретно, если G представляет собой хлор, реакция может проводиться в условиях, хорошо известных специалисту в данной области техники. Например, галогенид может быть замещен реакцией аминирования Бухвальда-Хартвина с подходящим источником палладия, таким как предкатализатор PEPPSI, и основанием, таким как Cs_2CO_3 , в растворителе, таком как толуол или АЦН, при температуре 60-110°C при обычном нагревании или микроволновом облучении, и в течение времени 1-24 ч.

Согласно стадии 2a, замещение хлора соединения формулы (IV) амином формулы $\text{R}_2\text{-NH}_2$ (V) может проводиться чистым или в присутствии подходящего основания, такого как Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , ТЭА, ДИПЭА и подобные, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, ДМА, АЦН, ДМСО и подобные, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно стадии 2b способа восстановления сложного эфира формулы (VI), получение соединения формулы (VII) может проводиться разными путями, и условия эксперимента хорошо известны в данной области техники. Может применяться восстанавливающий агент, такой как гидрид лития и подобный, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от 0°C до комнатной температуры, от 2 до около 24 ч. Предпочтительно реакцию успешно проводят с алюмогидридом лития в ТГФ при комнатной температуре.

Согласно стадии 2c способа окисление промежуточного соединения формулы (VII) до альдегида формулы (VIII) может проводиться в присутствии диоксида марганца(II), хлорхромата пиридиния, о-йодоксибензойной кислоты (IBX), перрутената тетрапропиламмония (ПТПА), N-оксида 4-метилморфолина или гипохлорида натрия/ТЕМРО/ Bu_4NHSO_4 , в растворителе, таком как ДХМ, АЦН, ТГФ, EtOAc, ацетон или хлороформ, при комнатной температуре.

Согласно стадии 2d способа альдегид формулы (VIII) взаимодействует с фосфораном формулы (IX) в условиях реакции Виттига, например, в присутствии основания, такого как ТЭА, LiHMDS, KHMDS, NaNH, KOtBu и подобные, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, Et₂O и подобные, при температуре от -20°C до комнатной температуры, или, альтернативно, альдегид формулы (VIII) взаимодействует с фосфонатом формулы (IX) в условиях реакции Хорнера-Водсворта-Эммонса (или реакции ХВЭ), таких как присутствие основания, такого как LiOH, NaOH, ТЭА, NaNH и подобные, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при комнатной температуре.

Согласно стадии 2e способа циклизация промежуточного соединения формулы (X) с получением соединения формулы (XI) может проводиться в присутствии основания, такого как ТЭА, ДБУ, ДАБЦО и подобные, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, ДМА, ДИПЭА и подобные, при температуре приблизительно до температуры кипения с обратным холодильником в течение 1-24 ч.

Согласно стадии 2f окисление метилтиогруппы промежуточного соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (II), где G представляет собой MeS(O)_2 -или MeS(O) , может проводиться в присутствии окисляющего агента, хорошо известного специалистам в данной области техники, такого как, например, оксон или м-хлорпербензойная кислота и подобные, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, или при комнатной температуре, в течение 1-4 ч.

Согласно стадии 4a замещение хлора соединения формулы (XVIII) амином формулы (V) может проводиться как описано выше на стадии 2a.

Согласно стадии 4b промежуточное соединение формулы (XIX) подвергают взаимодействию с акриловой или кротоновой кислотой формулы (XVIIb) в реакции по типу реакции Хека, в присутствии катализатора, такого как дихлорбис(бензонитрил)палладий (II) и три-о-толилфосфин, и в присутствии основания, такого как ТЭА, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, ДМА и подобные. Реакционную смесь нагревают до приблизительно 100°C в течение промежутка времени, равного приблизительно ночи или менее, которое необходимо реакции для завершения в классических тепловых условиях или в микроволновом аппарате.

Согласно стадии 4c способа циклизация промежуточного соединения формулы (Xb) может проводиться в присутствии уксусного ангидрида и подобных, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, ДМА и подобные, при температуре приблизительно до кипения с обратным холодильником в течение времени 1-24 ч с получением соединения формулы (II), как определено выше.

Согласно стадии 4d способа замещение хлора соединения формулы (IVa) амином формулы (V) с получением соединения формулы (VIa) может проводиться как описано выше на стадии 2a.

Согласно стадии 4e способа восстановления сложного эфира формулы (VIa) с получением соединения формулы (VIIa) может проводиться как описано выше на стадии 2b

Согласно стадии 4f способа окисление промежуточного соединения формулы (VIIa) до альдегида формулы (VIIIa) может проводиться как описано выше на стадии 2b.

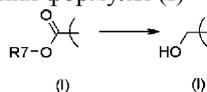
Согласно стадии 4g соединение формулы (VIIIa) циклизируют в условиях, описанных на стадии 3a с получением соединения формулы (II), где G представляет собой хлор и X представляет собой азот или -CH-.

Первое соединение общей формулы (I) может быть успешно превращено во второе соединение об-

шей формулы (I) обработкой согласно хорошо известным условиям синтеза.

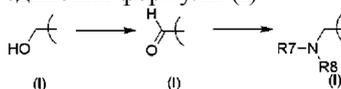
Примеры подходящих превращений описаны ниже:

превращение 1) превращение соединения формулы (I)



где R6a представляет собой группу формулы -COOR7, R7 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой группу формулы -CH₂OH, взаимодействием с подходящим восстанавливающим реагентом;

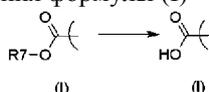
превращение 2) превращение соединения формулы (I)



где R6a представляет собой группу формулы -CH₂OH, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой группу формулы -CH(R14)NR7R8, где R14 представляет собой водород, сначала превращением группы -CH₂OH в соответствующий альдегид-CHO, затем взаимодействием полученного производного с соединением формулы R7R8NH (XX), где

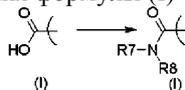
R6 и R7 такие, как определены выше, в условиях восстановительного аминирования, в присутствии подходящих восстанавливающих агентов;

превращение 3) превращение соединения формулы (I)



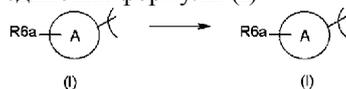
где R6a представляет собой группу формулы -COOR7, где R7 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆) алкил, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой группу формулы -COOH в кислых или щелочных условиях;

превращение 4) превращение соединения формулы (I)



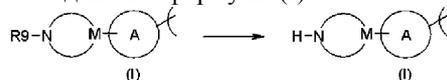
где R6a представляет собой группу формулы -COOH, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой группу формулы -CONR7R8, где R7 и R8 такие, как определены выше, взаимодействием с соединением формулы R7R8NH (XX), в присутствии подходящих агентов сочетания амида;

превращение 5) превращение соединения формулы (I)



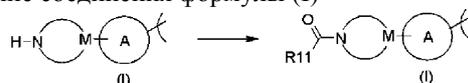
где A представляет собой арил или гетероарил, и R6a представляет собой хлор, бром или йод, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₃-C₇)циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, взаимодействием с реагентом формулы R6aQ (XXI), где R6a такой, как определено выше, и Q представляет собой группу, выбранную из бороновой кислоты, боронового сложного эфира и-Sn[(C₁-C₆)алкила]₃, в условиях кросс-сочетания, катализированных на основе Pd;

превращение 6) превращение соединения формулы (I)



где R6a представляет собой линкерную группу M формулы -CH(R14)NR7R8 или -CONR7R8 или NR7R8, где R14 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, R7 и R8 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 5-7-членную гетероциклическую группу, необязательно содержащую одну дополнительную группу, такую как N-R9, где R9 представляет собой подходящую защитную группу, в соединении формулы (I), где A такой, как определено выше и R9 представляет собой водород, в условиях щелочного или кислотного гидрирования;

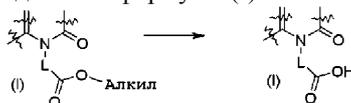
превращение 7) превращение соединения формулы (I)



где R6a представляет собой линкерную группу M формулы -CH(R14)NR7R8, или -CONR7R8 или NR7R8, где R14 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, R7 и R8 вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 5-7-членную гетероциклическую группу, необязательно содержащую одну дополнительную группу, такую как N-R9, где R9 представляет собой водород, в соединении формулы (I) где A такой, как определено

выше, и R9 представляет собой -COR11, где R11 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆) алкенил или (C₁-C₆) алкинил, взаимодействием с реагентом формулы R11COW (XXII), где R11 такой, как определено выше и W представляет собой OH или Cl;

превращение 8) превращение соединения формулы (I)



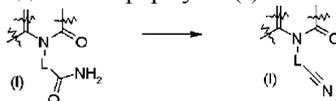
где R2 представляет собой группу формулы L-COOАлкил, где L представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила, (C₃-C₆)циклоалкил-(C₁-C₆)алкила, арил-(C₁-C₆)алкила и гетероциклил-(C₁-C₆)алкила, в соединении формулы (I), где R2 представляет собой группу формулы L-COOH, где L такой, как определено выше; в кислых или щелочных условиях;

превращение 9) превращение соединения формулы (I)



где R2 представляет собой группу формулы L-COOH, где L такой, как определено выше, в соединении формулы (I), где R2 представляет собой группу формулы L-CONR7R8, где L, R7 и R8 такие, как определены выше, взаимодействием с соединением формулы R7R8NH (XX), в присутствии агентов амидного сочетания;

превращение 10) превращение соединения формулы (I)



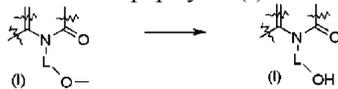
где R2 представляет собой группу формулы L-CONH₂ где L такой, как определено выше, в соединении формулы (I), где R2 представляет собой группу формулы L-CN, где L такой, как определено выше, взаимодействием с агентом дегидрирования;

превращение 11) превращение соединения формулы (I)



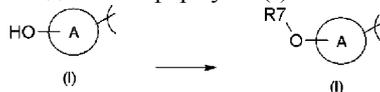
где A представляет собой арил или гетероарил, и R6a представляет собой хлор, бром или йод, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой метилсульфонильную группу, в условиях реакции кросс-сочетания;

превращение 12) превращение соединения формулы (I)



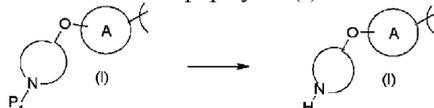
где L представляет собой группу, выбранной из арил(C₁-C₆)алкила, и гетероциклил-(C₁-C₆)алкила, в соединении формулы (I), где L такой, как определен выше, в условиях сильной кислоты Льюиса;

превращение 13) превращение соединения формулы (I)



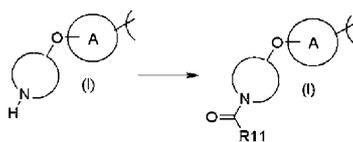
где R6a представляет собой фенольную группу, в соединении формулы (I), где R6a представляет собой группу OR7, где R7 такой, как определено выше, взаимодействием с реагентом формулы R7-X (XXIII), где R7 такой, как определено выше и X представляет собой гидроксид, бром, йод, -OMs или -OTs;

превращение 14) превращение соединения формулы (I)



где A такой, как определено выше и R6a представляет собой группу -OR7, где R7 представляет собой гетероциклильную группу, и P1 представляет собой подходящую защитную группу, в соединении формулы (I), где A такой, как определено выше и R7 представляет собой гетероциклил, согласно методике, хорошо известной в данной области техники (см., например, Green, Theodora W. и Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition) такой как, например, в условиях щелочного или кислотного гидрирования;

превращение 15) превращение соединения формулы (I)



где А такой, как определено выше, и R6а представляет собой группу -OR7, где R7 представляет собой гетероциклическую группу, в соединении формулы (I), где А и R11 такие, как определены выше, взаимодействием с реагентом формулы R11COW (XXII), где

R11 такой, как определено выше, и W представляет собой OH или Cl;
превращение 1б) превращение соединения формулы (I)



где L представляет собой группу, выбранную из арил(C₁-C₆)алкила и гетероциклил-(C₁-C₆)алкила, в соединении формулы (I), где L такой, как определено выше, в условиях реакции Соногашира.

Согласно превращению 1 способом, сложный эфир формулы (I) может взаимодействовать различными путями и в разных экспериментальных условиях, известных в данной области техники, с восстанавливающим агентом, с получением соответствующего соединения спирта формулы (I). Например, с алюмогидридом лития или подобными, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при температуре от 0°C до комнатной температуры, от 2 до около 24 ч. Предпочтительно, реакцию успешно проводят с алюмогидридом лития в ТГФ при комнатной температуре.

Согласно превращению 2 способом, сначала окисление промежуточного соединения формулы (I) может проводиться в присутствии диоксида марганца(II), хлорхромата пиридиния, о-йодоксибензойной кислоты (IBX), перрутената тетрапропиламония (ПТПА), N-оксида 4-метилморфолина (NMO), гипохлорита натрия/TEMPO/Vu₄NHSO₄ в растворителе, таком как метиленхлорид, АЦН, ТГФ, EtOAc, ацетон или хлороформ, при комнатной температуре, с получением альдегида формулы (I). Затем промежуточный альдегид далее взаимодействует в условиях восстановительного аминирования с реагентом формулы (XX) в присутствии восстановительного агента, такого как NaBH₄, NACNBH₃, NaBH(OAc)₃ и подобные, в растворителе, таком как MeOH, EtOH, 2,2,2-трифторэтанол и подобные, при температуре от кт до 40°C, и в течение от 1 до около 12 ч. Указанная реакция восстановления может необязательно проводиться в присутствии подходящего катализатора, такого как AcOH, ТФК и подобные.

Согласно превращению 3, реакцию проводят в водных щелочных условиях, таких как водный LiOH, NaOH или KOH, или в кислых условиях, например с AcOH, ТФК или HCl, в органическом растворителе, таком как низший спирт, ТГФ, ДМФ, ДХМ или 1,4-диоксан или их смеси, при температуре от комнатной до около 80°C и в течение от около 1 до около 12 ч.

Согласно превращению 4, амидирование соединения формулы (I), проводят в присутствии подходящего первичного или вторичного амина формулы (XX), в щелочных условиях, предпочтительно с ДИПЭА или ТЭА, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, ДМФ, ТГФ, 1,4-диоксан или ДМА, в присутствии подходящего конденсирующего агента, например дициклогексилкарбодиимида (ДЦК), 1-этил-3-(3'-диметиламинопропил)карбодиимида (ЭДК), 3,4-дигидро-3-гидрокси-4-оксо-1,2,3-бензотриазина (ДГБТ), тетрафторбората О-бензотриазолилтетраметилизуория (ТБТУ), гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрипиридилофосфония (РувОР) или гексафторфосфата 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуория (ГБТУ), при температуре от около -10°C до кипения с обратным холодильником, и в течение подходящего промежутка времени, например от около 30 мин до около 96 ч. Указанную реакцию необязательно проводят в присутствии подходящего катализатора, такого как ДМАР, или в присутствии дополнительного реагента сочетания, такого как N-гидроксибензотриазол (ГОбТ); или

альтернативно, превращение также может проводиться, например, способом смешанного ангидрида, с применением алкилхлорформиата, такого как этил-, изопропил-, бензилхлорформиат, в присутствии третичного амина, такого как ТЭА, ДИПЭА или пиридин, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, ДХМ, ТГФ, ДМФ и подобные, при кт; или

альтернативно, карбоновую кислоту превращают сначала в соответствующий ацилхлорид взаимодействием с активирующим агентом, таким как тионилхлорид, оксалилхлорид, циануровый хлорид или 1-хлор-N, N,2-триметилпропениламин (реагент Хосеза), чистым или в подходящем растворителе, таком как толуол или ДХМ, необязательно в присутствии каталитического количества ДМФ, при температуре от около -10°C до кипения с обратным холодильником, и в течение подходящего времени, например от около 30 мин до около 4 ч. Затем указанный хлорангидрид взаимодействует с подходящим первичным или вторичным амином формулы (XX), в подходящем растворителе, таком как ДХМ, хлороформ, ТГФ, диэтиловый эфир, 1,4-диоксан, АЦН, толуол или ДМФ и подобные, при температуре от около -10°C до кипения с обратным холодильником, и в течение подходящего времени, например от около 30 мин до около 96 ч, в присутствии подходящего основания, такого как ТЭА, ДИПЭА или пиридин.

Согласно превращению 5, реакцию соединения формулы (I) с соединением общей формулы (XXI) проводят в стандартных условиях сочетания Сузуки с применением катализатора на основе Pd, такого как Pd(dppf)Cl₂, PdCl₂(PPh₃)₂ и Pd(PPh₃)₄, с подходящим основанием, таким как Na₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, в подходящем растворителе, таком как 1,4-диоксан, 1,4-диоксан/вода, ТГФ, ДМФ, толуол и подобные, при температуре от комнатной до 130°C, в классических тепловых условиях, или в микроволновом аппарате, в течение периода времени от 1 до 48 ч.

Согласно превращению 6 снятие защиты соединения формулы (I) проводят в кислых условиях, таких как, например, ТФК, HCl и подобные, в растворителе, таком как ДХМ, 1,4-диоксан, или с каталитическим количеством CuCl в подходящем растворителе, таком как MeOH, EtOH или смесь EtOH/вода, при температуре от кт до кипения с обратным холодильником, и в течение времени 1 до около 12 ч.

Согласно превращению 7, превращение соединения формулы (I), где присутствует аминная группа, в соответствующее производное карбоксамида, проводят взаимодействием с соединением формулы (XXII). Специалисту в данной области техники понятно, что реакция может проводиться множеством путей и при множестве условий реакции, которые широко известны в данной области техники для получения карбоксаминов (см., например, Scott, C.J. et al. J. Med. Chem. 2005, 48, 1344-1358; Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Volume 3; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio). В качестве примера, если применяют хлорангидрид, реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, ДХМ, ТГФ, 1,4-диоксан, АЦН, или ДМФ или подобные, при температуре от около -10°C до температуры кипения с обратным холодильником, и в течение подходящего времени, например, от около 30 мин до около 96 ч. Реакцию проводят в присутствии подходящего акцептора протонов, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин или пиридин; или

если вовлечена карбоновая кислота, реакцию проводят в присутствии сочетающего агента, такого как, например, тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуория (ТБТУ), 1,3-дициклогексилкарбодиимид, 1,3-диизопропилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид, N-циклогексилкарбодиимид-N'-пропилметилполистирол или N-циклогексилкарбодиимид-N'-метилполистирол, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, ацетонитрил, N, N-диметилформамид, при температуре от около -10°C до кипения с обратным холодильником, и в течение времени от около 30 мин до около 48 ч. Указанную реакцию необязательно проводят в присутствии подходящего катализатора, например, 4-диметиламинопиридина, или в присутствии дополнительного агента сочетания, такого как N-гидроксibenзотриазол.

Согласно превращению 8 реакцию проводят, как описано для превращения 3.

Согласно превращению 9 реакцию проводят, как описано для превращения 4.

Согласно превращению 10 превращение амида формулы (I) в соответствующий нитрил взаимодействием с дегидрирующим агентом, таким как трифторуксусный ангидрид, применяемым в качестве растворителя, при температуре от комнатной до температуры кипения с обратным холодильником, в течение от 1 до 4 ч.

Согласно превращению 11, превращение соединения формулы (I) в соответствующее соединение метилсульфонил формулы (I) проводят с применением любой из реакций кросс-сочетания, подходящей для образования C-S связей (Org. Lett, 2002, 4, pp 4423-4425). Указанные реакции включают сочетание с метансульфинатом натрия в присутствии CuI в подходящем растворителе, таком как ДМСО и подобные, при температуре от 90°C до 130°C в течение 6-24 ч.

Согласно превращению 12 способа превращение соединения формулы (I) в соответствующее гидроксипроизводное формулы (I) проводят реакцией с кислотой Льюиса, такой как BBr₃, AlCl₃ или подобные, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при температуре 0°C в течение 1-4 ч.

Согласно превращению 13 способа реакцию соединения формулы (I) с реагентом формулы (XXIII), где X представляет собой бром, йод, -OMs или -OTs, может проводиться в присутствии подходящего основания, такого как Na₂CO₃, K₂CO₃, Cs₂CO₃, NaNH, KNH и подобные, в подходящем растворителе, таком как ДМФ, ДМА, АЦН, ацетон, ТГФ и подобные, при температуре от 0°C до кипения с обратным холодильником. Если применяют промежуточное соединение формулы (XXIII), где X представляет собой гидроксильную группу, реакцию преимущественно проводят в условиях алкилирования Мицунобу в присутствии подходящего реагента, такого как, например, диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД), диизопропилазодикарбоксилат (ДИАД), ди-трет-бутилазодикарбоксилат (ДБАД), 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин (АДДП), и фосфинового реагента, такого как, например, триметилфосфин, три-трет-бутилфосфин, трифенилфосфин и подобные, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, ДМФ, ДХМ, толуол, бензол и подобные, при температуре от 0°C до 65°C.

Согласно превращению 14 реакцию проводят, как описано для превращения 6.

Согласно превращению 15 реакцию проводят, как описано для превращения 7.

Из всего вышеперечисленного специалисту ясно, что любое соединение формулы (I), несущее функциональную группу, которая может быть далее преобразована в другую функциональную группу, с помощью способов, хорошо известных в данной области, что приводит к другим соединениям формулы

(I), входит в объем настоящего изобретения.

При получении соединений общей формулы (I) согласно любому из вышеуказанных вариантов способа, необязательные функциональные группы в исходных материалах, реагентах и промежуточных соединениях, которые могут вызвать нежелательные побочные реакции, должны быть тщательно защищены согласно обычным методам (см., например, Green, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999). Также, превращение последних в свободные соединения со снятой защитой можно проводить согласно известным методам.

Соединения каждой общей формулы могут быть далее превращены в другие соединения той же общей формулы согласно способам, хорошо известным в литературе, как описано в экспериментальном разделе.

Согласно любому варианту способа получения соединений формулы (I), исходные материалы и любые другие реагенты известны или легко получаемы известными способами.

Соединения формулы (III) могут быть получены как описано в WO 2014141104 A1 и WO 2017/019429.

Соединения формулы (IV), (V), (VIIa), (IX), (IXa), (IXb), (XII), (XIII), (XIV), (XVIIa), (XVIIb) и (XVIII), либо коммерчески доступны, либо могут быть получены известными способами.

Конечные соединения могут быть выделены и очищены с использованием обычных методик, например, хроматографии и/или кристаллизации и образования солей.

Соединения общей формулы (I), как определено выше, могут быть превращены в фармацевтически приемлемые соли. Соединения общей формулы (I), как определено выше, или их фармацевтически приемлемые соли, могут быть затем составлены с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем с получением фармацевтической композиции.

Синтез соединения общей формулы (I), согласно описанным выше способам синтеза, можно проводить постадийно, при этом каждый промежуточный продукт выделяют и очищают, если необходимо, стандартными методами очистки, такими как, например, колоночная хроматография, перед проведением последующей реакции. Альтернативно, две или более стадий последовательности синтеза могут быть выполнены с помощью так называемой "однореакторной" методики, известной в данной области техники, посредством которой выделяют и очищают только соединение, полученное в результате двух или более стадий.

В случаях, когда соединение общей формулы (I) содержит один или несколько асимметричных центров, указанное соединение может быть разделено на отдельные стереоизомеры с помощью методик, известных специалистам в данной области. Такие методики включают стандартные хроматографические методы, включая хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы, или кристаллизацию. Общие способы разделения соединений, содержащих один или несколько асимметричных центров, описаны, например, в Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H., Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, в производстве лекарственного средства с противораковой активностью.

Кроме того, настоящее изобретение представляет применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, в производстве лекарственного средства с противораковой активностью, где противораковая активность вызвана и/или связана с повышенным уровнем 2-гидроксиглутарата, мутированными ферментами ИДГ или сверхфункциями ИДГ дт.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, рак выбирают из группы, состоящей из: карцином; гемопозитических опухолей лимфоидной клеточной линии; гемопозитических опухолей миелоидной клеточной линии; опухолей мезенхимального происхождения; опухолей центральной и периферической нервной системы; меланомы; семиномы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермии; кератоксантомы; рака щитовидной железы; саркомы Капоши; хондросаркомы и холангиокарциномы.

Кроме того, настоящее изобретение представляет соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, для применения в способе лечения нуждающегося в этом млекопитающего в сочетании со схемой химиотерапии.

В одном варианте, схема химиотерапии включает, по меньшей мере, один цитостатический или цитотоксический агент.

Цитостатические или цитотоксические агенты включают, но не ограничены ими, агенты антибиотического типа, алкилирующие агенты, антимаболитные агенты, гормональные агенты, иммунологические агенты, агенты интерферонового типа, ингибиторы циклооксигеназы (например, ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы матричной металлопротеазы, ингибиторы теломеразы, ингибиторы тирозинкиназы, агенты против рецепторов фактора роста, анти-HER агенты, анти-EGFR агенты, агенты против ангиогенеза (например, ингибиторы ангиогенеза), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы пути передачи сигнала gas-raf, ингибиторы клеточного цикла, другие ингибиторы cdk, тубулинсвязывающие агенты,

ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы ароматазы, ингибиторы кинезинов, терапевтические моноклональные антитела, ингибиторы mTOR, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы гипоксического ответа, антагонисты PD-1 или их антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1.

При составлении фиксированной дозы в таких комбинированных продуктах используют соединения данного изобретения в пределах диапазона доз, описанного ниже, и другой фармацевтически активный агент в пределах одобренного диапазона доз.

Соединения формулы (I) могут применяться последовательно с известными противораковыми агентами, если комбинированный состав не подходит.

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению, подходящие для введения млекопитающему, например, человеку, могут вводиться обычными путями, и уровень доз зависит от возраста, массы и состояния пациента и способа введения.

Например, подходящая доза, принятая для перорального введения соединения формулы (I), может находиться в диапазоне от около 10 до около 1000 мг на дозу от 1 до 5 раз в день. Соединения по изобретению можно вводить в различных дозированных формах, например, перорально, в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахаром или пленочной оболочкой, жидких растворов или суспензий; ректально в виде суппозиториев; парентерально, например, внутримышечно или посредством внутривенной и/или интратекальной и/или внутриспинальной инъекции или инфузии.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, обычно готовят обычными способами и вводят в подходящей фармацевтической форме.

Например, твердые пероральные формы могут содержать, вместе с активным соединением, разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие агенты, например диоксид кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; связывающие агенты, например крахмалы, аравийскую камедь, желатин метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхлители, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрия крахмалгликолят; шипучие смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, как правило, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических составах. Эти фармацевтические составы могут быть произведены известным способом, например, смешиванием, гранулированием, таблетированием, нанесением сахарного покрытия или пленочного покрытия.

Жидкими дисперсиями для перорального введения могут быть, например, сиропы, эмульсии и суспензии.

В качестве примера сиропы могут содержать, в качестве носителя, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит и сорбит.

Суспензии и эмульсии могут содержать, в качестве примеров носителей, природную камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Суспензия или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например, стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль и, если желательно, подходящее количество гидрохлорида лидокаина.

Растворы для внутривенных инъекций или инфузий могут содержать, в качестве носителя, стерильную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных, водных, изотонических, физиологических растворов или могут содержать пропиленгликоль в качестве носителя.

Суппозитории могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например, масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активное вещество на основе сложного эфира полиоксиэтиленсорбитана и жирной кислоты или лецитин.

Настоящее изобретение также представляет фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также представляет фармацевтическую композицию соединения формулы (I), дополнительно содержащую один или более химиотерапевтических агентов. Химиотерапевтические агенты включают, но не ограничены ими, цитостатические или цитотоксические агенты, агенты антибиотического типа, алкилирующие агенты, антиметаболитные агенты, гормональные агенты, иммунологические агенты, агенты интерферонового типа, ингибиторы циклооксигеназы (например, ингибиторы ЦОГ-2), ингибиторы матричной металлопротеазы, ингибиторы теломеразы, ингибиторы тирозинкиназы, агенты против рецепторов фактора роста, анти-HER агенты, анти-EGFR агенты, агенты против ангиогенеза (например, ингибиторы ангиогенеза), ингибиторы фарнезилтрансферазы, ингибиторы пути передачи сигнала gas-raf, ингибиторы клеточного цикла, другие ингибиторы cdk, тубулинсвязывающие агенты, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, ингибиторы ароматазы, ингибиторы кинезинов, терапевтические моноклональные антитела, ингибиторы mTOR, ингибиторы гистондеацетилазы,

ингибиторы гипоксического ответа, антагонисты PD-1 или их антигенсвязывающий фрагмент, который специфически связывается с PD-1 или PD-L1.

Кроме того, изобретение представляет *in vitro* способ ингибирования активности мутированного белка ИДГ, который включает контакт указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I), как определено выше.

Дополнительно, изобретение представляет набор, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и один или более химиотерапевтических агентов, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в противораковой терапии.

Экспериментальная часть

Используемые здесь краткие формы и сокращения имеют следующее значение:

г	грамм	мг	миллиграмм
мл	миллилитр	мкл	микролитр
мМ	миллимолярное	ммоль	миллимоль
мкМ	микромолярное	МГц	Мегагерц
ч	час(ы)	Гц	Герц
мм	миллиметры	мин	минуты
мкм	микрон	М	молярный
АБС	альбумин бычьей сыворотки	ДТТ	дитиотреитол
NADPH	Никотинамидаденин динуклеотидфосфат	Ву	время удержания
2-HG	2-Гидроксиглутаровая кислота	КОтВu	<i>трет</i> -бутоксид калия
кт	комнатная температура	ТЭА	триэтиламин
ДМАР	4-диметиламинопиридин	ДМЭ	1,2-диметоксизтан
ТФК	Трифторуксусная кислота	Na ₂ SO ₄	Сульфат натрия
AcOH	Уксусная кислота	ИЭР	Ионизация электрораспылением
Na ₂ CO ₃	Карбонат натрия	K ₂ CO ₃	карбонат калия
Cs ₂ CO ₃	Карбонат цезия	K ₃ PO ₄	фосфат калия
LiOH	гидроксид лития	NaOH	гидроксид натрия
КОН	гидроксид калия	<i>p</i> -TsOH	<i>p</i> -толуолсульфоная кислота
EtOAc	этилацетат	LiHMD	бис(триметилсилил)амид лития
		S	
NMP	N-метил-2-пирролидон	NaN	гидрид натрия
DMA	N, N-диметилацетамид	KN	гидрид калия
DMF	N, N-диметилформамид	ДХМ	дихлорметан
ДИПЭА	N, N-диизопропил-N-этиламин	hex	гексан
ТГФ	тетрагидрофуран	ДМСО	Диметилсульфоксид
MeOH	метанол	АЦН	ацетонитрил
EtOH	этанол	Bn	бензил
-OMs	мезилат	-OTs	тозилат
ГОБТ	N-гидроксибензотриазол	ДЦК	1,3-дициклогексилкарбо диимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс	МС	Масс спектроскопия
m/z	отношение массы к заряду	ЖХ	Жидкостная хроматография
MgCl ₂	Хлорид магния		
EDCI	Гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида		
ТБТУ	тетрафторборат N, N, N', N'-тетраметил-O-(бензотриазол-1-ил)урония		
ОФ-ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография с обращенной фазой		

Биохимический анализ

In Vitro анализы для ингибиторов ИДГ1m (R132H или R132C) и ИДГ2^{R72K}

Активность мутированного фермента ИДГ по превращению альфа-кетоглутарата в 2-гидроксиглутаровую кислоту, измеряют с применением анализа истощения NADPH. В анализе оставшийся кофактор измеряют в конце реакции с добавлением каталитического избытка диафоразы и ресазу-

рина, для создания флуоресцентного сигнала пропорционально количеству оставшегося NADPH. Фермент ИДГ1 ДТ, а также мутированные изоформы ферментов ИДГ1^{R132H}, ИДГ1^{R132C} и ИДГ2^{R172K} являются коммерчески доступными белками (см., например, Sino Biological, Abcam, Active Motif or Creative Bio-Mart).

Фермент гомодимера ИДГ1^{R132H} разводят до 8 нМ в 10 мкл аналитического буфера (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris-HCl pH 7,6, 10 мМ MgCl₂, 0,001% Triton X-100, 4 мМ р-меркаптоэтанол); добавляют 0,2 мкл тестируемого соединения, предварительно серийно разведенного 1 к 3, >10 экспериментальных точек от 1 мМ в ДМСО, и смесь инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию начинают добавлением 10 мкл субстратной смеси (12 мкМ NADPH, 3,4 мМ альфа-кетоглутарата в аналитическом буфере) и смесь инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре. Реакцию заканчивают добавлением 5 мкл выявляющего буфера (100 мкг/мл диафоразы, 30 мкМ ресазурина, в IX аналитическом буфере) и инкубируют в течение 15 мин перед считыванием на планшетном ридере ViewLux при Ex544/Em590.

Соединения анализируют на активность против ИДГ1^{R132C} с применением того же анализа, как и выше, со следующими модификациями: конечные концентрации ИДГ1^{R132C} и альфа-кетоглутарата в аналитическом буфере составляют 2 нМ и 0,14 мМ соответственно.

Соединения анализируют на активность против ИДГ2^{R172K} с применением того же анализа, как и выше, со следующими модификациями: конечные концентрации ИДГ2^{R172K} и альфа-кетоглутарата в аналитическом буфере составляют 16 нМ и 0,55 мМ, соответственно.

Ферментный анализ для ИДГ1 дикого типа (ДТ)

Активность ИДГ1ДТ по превращению изолимонной кислоты в альфа-кетоглутарат измеряют с применением анализа образования NADPH. В анализе формирующий кофактор измеряют непрерывно с добавлением каталитического избытка диафоразы и ресазурина, для создания флуоресцентного сигнала пропорционально количеству образовавшегося NADPH.

Соединения предварительно инкубируют с ферментом, затем реакцию начинают добавлением NADP⁺, изоцитрата, диафоразы и соответствующего субстрата, ресазурина. Диафораза восстанавливает ресазурин до высоко флуоресцентного резорурфина с сопутствующим окислением NADPH до NADP. Более конкретно, 0,2 мкл тестируемого соединения, предварительно серийно разведенного 1 к 3, 10 экспериментальных точек от 1 мМ в ДМСО, добавляют к 0,016 нМ фермента ИДГ1ДТ в 10 мкл аналитического буфера (150 мМ NaCl, 50 мМ Tris-HCl pH 7,6, 10 мМ MgCl₂, 0,001% Triton X-100, 4 мМ β-меркаптоэтанол); смесь инкубируют в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакцию начинают добавлением 10 мкл субстратной смеси (400 мкМ NADP⁺, 40 мкМ изоцитрата, 5 мкг/мл диафоразы и 7 мкМ ресазурина в аналитическом буфере), смесь инкубируют при комнатной температуре, и реакцию считывают на планшетном ридере ViewLux при Ex544/Em590 непрерывно.

Биохимическая активность

Биохимическая активность в отношении мутантов ИДГ1^{R132H}, ИДГ1^{R132C} и ИДГ2^{R172K} типовых соединений, которая была определена в вышеописанных анализах, представлена в табл. 1 как значения IC₅₀ (мкМ), а биохимическая активность в отношении фермента ИДГ1 дикого типа, определенная согласно вышеописанным анализам, представлена в табл. 2 как значения IC₅₀ (мкМ).

Таблица 1

№ Соед.	ИДГ1 ^{R132H} IC ₅₀ (мкМ)	ИДГ1 ^{R132C} IC ₅₀ (мкМ)	ИДГ2 ^{R172K} IC ₅₀ (мкМ)
1	1,829	0,622	
5	1,128	0,45	
6	3,335	1,336	6,645
7	2,963	1,41	
8	2,436	1,385	
9	1,53	0,604	
10	3,852	1,923	
11	0,362	0,181	6,1
12	3,481	1,775	5,02
14	1,742	0,85	5,733
16	1,003	0,46	2,696
17	4,907	1,893	
18	4,07	1,551	
19	0,41	0,203	6,68
20	0,74	0,332	5,02
21	2,491	0,586	

046117

22	0,451	0,195	2,986
23	2,088	0,891	3,494
24	3,527	1,722	2,96
25	1,943	0,524	
26	2,361	1,257	2,204
27	1,071	0,336	2,595
28	1,476	0,59	2,514
30	1,343	0,406	2,523
31	0,323	0,147	2,2
32	3,769	1,151	
33	0,461	0,19	
34	0,219	0,135	3,35
35	0,211	0,>106	5,053
36	0,178	0,>105	6,543
37	1,481	0,805	4,847
38	0,137	0,067	7,51
40	0,16	0,071	
41	2,464	1,408	
42	1,383	0,951	
43	1,642	1,047	
44	1,09	0,811	
45	0,554	0,206	
47	1,811	0,597	
49	0,118	0,067	4,355
50	0,068	0,038	2,509
52	1,758	0,786	
53	0,941	0,529	
55	0,137	0,065	
57	0,543	0,208	
60	0,341	0,139	
61	0,071	0,038	5,023
62	0,082	0,044	5,7
63	0,29	0,123	

046117

64	0,21	0,133	
65	0,02	0,011	
66	0,161	0,094	4,537
67	0,037	0,015	7,36
68	0,078	0,029	
69	0,036	0,022	
70	0,478	0,177	
71	2,479	0,964	4,833
72	2,589	1,236	
75	0,407	0,431	
76	2,38	3,635	
77	0,207	0,209	
78	0,896	1,381	
79	0,529	0,357	
80	0,444	0,282	
81	0,288	0,172	
82	0,146	0,134	
83	0,347	0,196	4,261
84	0,19	0,15	
85	1,767	1,462	
88	0,138	0,097	
89	0,112	0,075	
90	0,697	0,391	
92	0,713	0,715	
94	0,071	0,03	5,568
95	0,425	0,162	5,156
96	0,801	0,42	5,02
97	0,524	0,323	5,03
98	0,366	0,217	5,344
99	0,201	0,132	3,626
100	3,064	1,595	
101	0,575	0,271	2,667
102	4,325	2,803	

046117

103	1,593	0,634	
104	0,276	0,121	5,132
105	0,105	0,055	4,727
106	1,227	0,667	2,91
107	0,722	0,459	
108	0,459	0,307	
109	0,334	0,218	5,681
110	0,238	0,104	
111	4,038	1,423	
112	0,19	0,178	
113	0,367	0,282	5,508
114	2,371	1,913	
115	0,672	0,825	
116	0,176	0,101	5,02
117	0,055	0,029	5,509
118	1,296	0,923	
119	2,232	1,164	
120	0,221	0,108	
121	3,904	1,635	
122	0,717	0,386	
129	0,197	0,098	6,68
130	0,18	0,093	5,03
131	0,284	0,17	
132	0,194	0,124	6,114
133	0,218	0,141	5,051
134	0,152	0,061	6,115
135	0,4	0,202	
136	0,122	0,054	
137	3,468	1,299	
138	2,258	0,777	
139	0,042	0,021	0,264
140	0,249	0,115	3,226
141	0,038	0,031	0,213

046117

142	0,176	0,214	0,552
143	0,236	0,066	
144	0,078	0,025	
145	3,561	1,322	
146	0,059	0,016	1,417
147	0,473	0,173	
148	0,187	0,109	5,828
149	0,085	0,048	3,326
150	0,02	0,008	
151	0,095	0,02	
152	0,158	0,065	5,617
153	0,226	0,041	
154	0,199	0,079	5,383
155	0,455	0,147	
156	0,139	0,091	0,476
157	0,162	0,051	
158	0,126	0,04	
159	0,077	0,037	0,51
160	0,068	0,031	
161	0,022	0,013	0,299
162	0,084	0,03	
163	0,163	0,087	6,6
164	0,759	0,406	
165	0,157	0,085	5,663
166	0,179	0,093	7,569
167	0,03	0,023	2,562
168	0,029	0,016	0,137
169	0,193	0,179	0,414
170	0,167	0,09	3,111
171	0,169	0,055	
172	0,179	0,056	3,586
173	0,575	0,144	
174	0,042	0,032	

046117

175	0,065	0,066	0,442
176	3,51	1,909	
177	0,978	0,401	
178	0,046	0,03	5,02
179	0,123	0,063	2,355
180	999	3,541	
181	0,175	0,351	0,878
182	0,103	0,061	
183	0,052	0,039	
184	0,126	0,227	0,201
185	2,373	1,271	
186	0,392	0,811	0,431
187	0,002	0,002	0,018
188	0,33	0,12	
189	3,769	0,811	
190	1,938	3,598	0,679
191	0,07	0,116	0,902
192	0,227	0,252	0,645
193	0,126	0,089	
194	0,338	0,2	1,791
195	0,593	0,184	
196	0,955	0,141	
197	2,343	0,405	
198	0,132	0,401	0,248
199	1,403	1,529	0,717
201	0,42	0,173	
202	0,666	0,104	
206	0,013	0,015	0,098
207		0,624	
208		0,213	
209		0,046	
210		0,183	
211		0,525	

046117

212		0,061	
214	0,004	0,002	0,015
215		0,004	
216		0,001	
217		0,015	
218		0,013	
219	0,001	0,001	0,006
220	0,001	0,001	0,015
221		0,068	
222		0,147	
223		1,673	
224		1,697	
227	0,007	0,005	0,049
228	0,002	0,002	0,025
229	0,083	0,044	0,386
230	0,001	0,001	0,011
231	0,001	0,001	0,014
232		0,330	
235	0,128	0,048	5,11
236		0,105	
237	0,004	0,004	0,027
238	0,004	0,004	0,025
239	0,002	0,002	0,020
240		0,068	
241	0,272	0,196	0,146
242		0,010	
243		0,020	
244	0,002	0,003	0,021
245	0,002	0,002	0,020
246	0,002	0,001	0,019
247	0,005	0,004	0,035
248	0,004	0,002	0,030
249	0,005	0,003	0,033
251		0,002	

Таблица 2

№ Соед.	ИДГ1ДТ IC50 (мкМ)
67	1,709
94	1,326
105	2,045
117	1,583
139	0,720
140	4,848
141	1,825
144	6,798
156	2,540
159	1,731
161	0,908
162	3,896
168	0,758
169	2,847
175	1,171
181	2,137
183	0,899
184	2,869
186	5,460
187	0,541
191	2,986
206	0,221
213	4,286
214	0,064
219	0,052
220	0,053
227	0,109
228	0,0273
229	0,839
230	0,039
231	0,122
237	0,091
241	0,117
244	0,220
245	0,224
246	0,231
247	0,215
248	0,216
249	0,215

Клеточный анализ для ингибиторов ИДГm

Колонии клеток HT-1080 (коммерчески доступные) и 87-MG-ИДГ1^{R132H} (полученные аналогично методике, описанной в J. Mol. Neurosci 2013, 50, 165-71) выдерживают в E-МЕМ 10% ФТС и инкубируют при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO₂. В стабильно трансфицированные колонии клеток U87-MG также добавляют 500 мкг/мл G418.

Клетки высевают в 96-луночные черные планшеты с плоским дном с плотностью 500 клеток/лунку в 100 мкл полной среды. Через 24 ч среду заменяют на 200 мкл свежей среды, и соединения (растворенные в ДМСО) вводят в клетки с применением цифрового дозатора D300E (Tecan).

Через 72 ч инкубирования собирают 100 мкл из каждой лунки и применяют для количественного анализа 2HG (R(-)-2-гидроксиглутарата).

Уровни 2-HG в клеточной культуральной среде определяют ЖХ-МС/МС. Надосадочные жидкости клеток (100 мкл/лунку) обрабатывают 1 М водной трихлоруксусной кислотой, содержащей 130 мкМ внутреннего стандарта 2-HG-d3 (20 мкл/лунку) в 96-луночном планшете. Планшеты герметично закрывают, умеренно встряхивают в течение 60 минут, центрифугируют при 4000 об/мин в течение 15 мин, помещают в охлажденную автоматическую шприц-пипетку, стараясь не встряхивать их, и аликвоты верхней части образцов впрыскивают непосредственно в хроматографическую систему. Калибровочные эталоны получают десятикратным разведением водных исходных растворов 2-HG с пустой клеточной культурой и денатурируют точно так же, как описано выше для образцов. Образцы и стандарты анализируют на 2-HG хроматографией с обращенной фазой на C18 колонке, элюируя водной 0,15% муравьиной кислотой, и быстро промывают 90% метанолом в конце прогона. 2-HG определяют ионизацией электро-распылением отрицательными ионами способом внутреннего стандарта на трехкврупольном масс-спектрометре, отслеживая MRM переходы 147>129 (2-HG) и 150>132(2-HG-d3).

Ингибирование 2-HG рассчитывают сравнением данных обработанных образцов и контроля с применением программы Assay Explore (Symyx), где IC50 определяют с применением сигмоидального алгоритма подбора.

В табл. 3 и 4 представлены значения IC₅₀ (мкМ) типовых соединений для ингибирования образования 2HG в двух колониях клеток и 87MG_ИДГ1 R132H и HT-1080 (ИДГ1^{R132C}), определенные согласно вышеописанному анализу.

Таблица 3

№ Соед.	U87MG_ИДГ1R132H
	2-HG IC50 (мкМ)
36	4,042
38	2,642
49	0,507
50	2,531
62	0,462
65	0,179
66	0,691
67	0,2
68	0,646
69	0,078
75	1,189
77	3,034
82	1,323
83	2,064
89	0,501
94	0,370
99	1,385
104	1,770
105	0,417
109	1,813
110	2,61
112	1,610
113	2,538
116	0,612
117	0,177
129	3,841
130	4,839
132	3,220
134	0,874
136	2,909
139	0,008
140	0,010

046117

141	0,024
150	0,127
151	0,321
156	0,289
159	0,081
170	0,637
175	0,021
219	0,0004
220	0,0005
227	0,0004
228	0,0006
229	0,013
230	0,0004
237	0,0010

Таблица 4

№ Соед.	НТ1080 2-НГ IC50 (мкМ)
49	0,307
62	0,169
65	0,082
66	0,353
67	0,067
68	0,315
89	0,505
94	0,203
105	0,116
110	0,590
116	0,311
117	0,155
139	0,022
140	0,108
142	0,075
143	0,517
170	0,442
183	0,021
184	0,028
187	<0,001
191	0,040
206	0,0101
209	0,0302
212	0,0531
214	0,0021
215	0,0023
216	0,0011
217	0,0082
218	0,0021
219	0,0004
220	0,0003
221	0,1424
222	0,1680

224	1,0668
227	0,0014
228	0,0008
229	0,0200
230	0,0004
231	0,0003
237	0,0004
238	0,0009
239	0,0009
241	0,0647
242	0,0045
243	0,038
244	0,0016
245	0,0010
246	0,0021
247	0,0030
248	0,0031
249	0,0029
251	0,0023

Типовые соединения по изобретению при тестировании в колониях клеток, имеющих мутированные формы ИДГ1, как показано в табл. 3 и 4, показали дозозависимое ингибирование клеточного образования 2-НГ с эффективностью ниже чем 5 мкМ. Как ожидалось, соединения показали какой-либо эффект на клеточную пролиферацию даже в наивысшей дозе (10 мкМ).

Получение соединений формулы (i)

Для ссылки на любое конкретное соединение формулы (I) по изобретению, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, см. экспериментальный раздел и формулу изобретения. Ссылаясь на следующие примеры, соединения по настоящему изобретению были синтезированы с использованием способов, описанных в данном документе, или других способов, которые хорошо известны в данной области.

С целью лучшей иллюстрации настоящего изобретения, не ограничивая его, приведены следующие примеры.

Используемые здесь символы и условные обозначения, используемые в способах, схемах и примерах, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например Journal of the American Chemical Society или Journal of Biological Chemistry.

Наименования соединений являются наименованиями IUPAC, созданными с применением ACD Name (от Advanced Chemistry Development, Inc.).

Если не указано иное, все материалы, включая безводный растворитель, такой как ДМФ, ТГФ, ДХМ, были получены от коммерческих поставщиков самого лучшего качества и использовались без дополнительной очистки. Все реакции с участием чувствительных к воздуху или влаге соединений проводили в атмосфере азота или аргона.

Общие способы очистки и анализа

Флэш-хроматографию проводят на силикагеле (Merck, сорт 9395, 60A).

Оборудование для ВЭЖХ состоит из системы Waters Alliance™ HT 2795, оборудованной детектором Waters 996 PDA, и одноквадрупольного масс-спектрометра Waters, модель ZQ 2000, оборудованного источником электрораспыляемых (ИЭР) ионов. Инструментальный контроль, сбор данных и обработку данных проводится программами Empower 2 и MassLynx 4.1.

ВЭЖХ проводят при 25°C со скоростью потока 1,2 мл/мин с применением колонки YMC-triart C₁₈ (4,6×50 мм, 3 мкм). Подвижная фаза В представляет собой буфер на основе ацетата аммония 5 мМ рН=5,2 с ацетонитрилом (95:5), и подвижная фаза С представляет собой H₂O/ацетонитрил (5:95); градиент составляет от 10 до 90% С за 5 мин, затем изменение до 100% С за 0,1 мин. Объем впрыска составляет 10 мкл. Масс спектрометр работает в режиме положительной и отрицательной ионизации, капиллярное напряжение устанавливают на 3,5 кВ (ЭР⁺) и 2,8 кВ (ЭР⁻); напряжение на конусе составляет 14 В (ЭР⁺) и 28 В (ЭР⁻); температура источника составляет 120°C; устанавливают полное сканирование, массовый пробег от 100 до 800 а.е.м.

Оборудование для препаративной ВЭЖХ состоит из системы Shimadzu HPLC, оборудованной системным контроллером SCL-8A, двумя помпами LC-8A, УФ спектрофотометрическим детектором SPD-6A и ручной системой впрыска Rheodyne. Сбор данных (аналогичный сигнал) и обработку данных про-

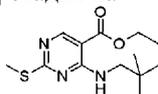
водят с применением программы Empower 2. Очистку проводят при 25°C со скоростью потока 15 мл/мин с применением колонки Waters X-Terra MS RP18 (150×30 мМ, 10 мкМ). Подвижная фаза А представляет собой 0,1% ТФК в воде/ацетонитриле (95:5) или, альтернативно, подвижная фаза А представляет собой 0,05% NH₃ в воде/ацетонитриле (95:5) и подвижная фаза В представляет собой H₂O/ацетонитрил (5:95); градиент составляет от 10 до 90% В за 15 мин, затем изменение до 100% В за 0,1 мин. Объем впрыска max 500 мкл.

¹H-ЯМР спектр записывают при постоянной температуре 28°C на спектрометре Varian INOVA 400, работающем при 400,5 МГц и оборудованном 5 мМ ¹H{¹⁵N-³¹P} z-осевым косвенным детекторным зондом PFG, и на спектрометре Varian INOVA 500, работающем при 499,7 МГц и оборудованном 5 мМ ¹H{¹³N-¹⁵P} тройным резонансным косвенным детекторным зондом. Химические сдвиги считают относительно сигналов остаточного растворителя (ДМСО-d₆: 2,50 ч./млн для ¹H). Данные записывают следующим образом: химический сдвиг (δ), мультиплетность (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, шс=широкий синглет, дд=дублет дублетов, ддд=дублет дублетов дублетов, м=мультиплет), константы взаимодействия (J, Гц) и количество протонов.

Как описано ранее (M. Colombo, F. R. Sirtori, V. Rizzo, Rapid Commun Mass Spectrom 2004, 18(4), 511-517), ИЭР(+) масс спектр с высоким разрешением (МСВР) получают на масс спектрометре Q-ToF Ultima (Waters, Manchester, UK), непосредственно связанном с системой микро-ВЭЖХ Agilent 1100 (Palo Alto, US).

Получение 1.

Стадия 1: Этиловый эфир 4-(2,2-диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоновой кислоты [(VI), R₂=2,2-диметилпропил, R₃=H] стадия 2а

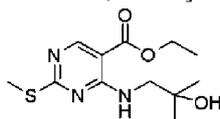


Этиловый эфир 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,59 ммоль) растворяют в ТГФ (20,0 мл), добавляют триэтиламин (1,8 мл, 12,89 ммоль) и неопентиламин (1,1 мл, 9,45 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при кипении с обратным холодильником. Выпавшие в осадок соли фильтруют, и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученное масло растворяют в Et₂O, промывают натриевой водой и затем сушат над Na₂SO₄. Соли фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме с получением продукта (1,50 г, 62% выход), который переносят без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (с, 1H), 8,39 (т, J=5,9 Гц, 1H), 4,29 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 3,38 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС: m/z 284 [M+H]⁺ @ в.у. 7,86 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₂₁N₃O₂S [M+H]⁺ 284,1427 найдено 284,1429.

Согласно тому же способу, но с применением 1-амино-2-метилпропан-2-ола, получают следующие соединения:

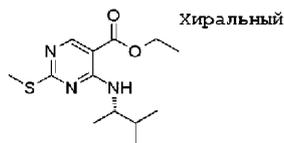
Этиловый эфир 4-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоновой кислоты [(VI), R₂=2-гидрокси-2-метилпропиламино, R₃=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (64% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (с, 1H), 8,48 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,28 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,45 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,13 (с, 6H). ЖХМС: m/z 286 [M+H]⁺ @ в.у. 5,64 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₂H₁₉N₃O₃S [M+H]⁺ 286,1220 найдено 286,1225;

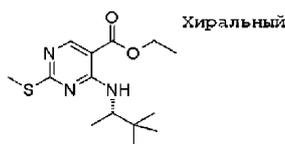
Этил 4-{{(2S)-3-метилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилат [(VI), R₂=(2S)-3-метилбутан-2-ил, R₃=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (71% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,39 Гц, 1H), 4,28 (дкв, J=1,14, 7,09 Гц, 2H), 4,18 (дквд, J=5,11, 6,76, 8,30 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,79-1,92 (м, 1H), 1,30 (т, J=7,09 Гц, 3H), 1,14 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 284 [M+H]⁺ @ в.у. 7,89 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₂₂N₃O₂S [M+H]⁺ 284,1427 найдено 284,1430;

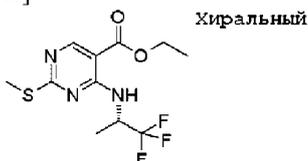
Этил 4-{{(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилат [(VI), R₂=(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, R₃=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого масла (56% выход);

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,55 (с, 1H), 8,32 (д, J =9,00 Гц, 1H), 4,23-4,34 (м, 2H), 4,19 (квд, J =6,77, 9,13 Гц, 1H), 2,47 (с, 3H), 1,30 (т, J =7,09 Гц, 3H), 1,11 (д, J =6,86 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 8,14 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,1584 найдено 298,1583.

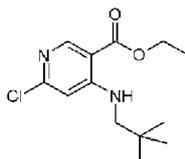
Этил 2-(метилсульфанил)-4-[[2-(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]амино]пиримидин-5-карбоксилат [(VI), R_2 =(2S)-3-метилбутан-2-ил, R_3 =H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого масла (56% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,66 (с, 1H), 8,35 (д, J =9,00 Гц, 1H), 5,17-5,36 (м, J =7,27, 8,75 Гц, 1H), 4,31 (кв, J =7,02 Гц, 2H), 1,41 (д, J =7,02 Гц, 3H), 1,31 (т, J =7,09 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,22 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 310,0832 найдено 310,0832.

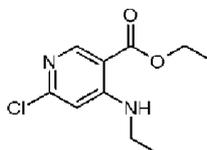
Этиловый эфир 6-хлор-4-(2,2-диметилпропиламино)никотиновой кислоты [(VIa), R_2 =2,2-диметилпропил, $\text{X}=\text{CH}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ =8,53 (с, 1H), 8,25 (т, J =5,6 Гц, 1H), 6,92 (с, 1H), 4,31 (кв, J =7,2 Гц, 2H), 3,09 (д, J =5,6 Гц, 2H), 1,31 (т, J =7,1 Гц, 3H), 0,95 (с, 9H). ЖХМС: m/z 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,55 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 271,1208 найдено 271,1208.

Этиловый эфир 6-хлор-4-этиламиноникотиновой кислоты [(VIa), R_2 =этил, $\text{X}=\text{CH}$]

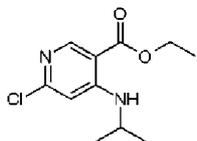


Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтого масла (80% выход).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,52 (с, 1H), 8,05 (т, J =5,2 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,29 (кв, J =7,2 Гц, 2H), 3,25-3,32 (м, 2H), 1,31 (т, J =7,1 Гц, 3H), 1,17 (т, J =7,2 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 229 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,27 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 229,0739 найдено 229,0745.

Этиловый эфир 6-хлор-4-изопропиламиноникотиновой кислоты [(VIa), R_2 =пропан-2-ил, $\text{X}=\text{CH}$]

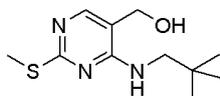


^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ =8,53 (с, 1H), 7,98 (д, J =7,9 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,29 (кв, J =7,1 Гц, 2H), 3,80-3,93 (м, 1H), 1,31 (т, J =7,1 Гц, 3H), 1,19 (д, J =6,4 Гц, 6H). ЖХМС: m/z 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,72 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 243,0895 найдено 243,0901.

Получение 2. [4-(2,2-Диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]метанол [(VII), R_2 =2,2-диметилпропил, R_3 =H]

Стадия 2b.



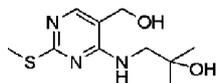
LiAlH_4 (11,1 мл, 10,58 ммоль, 4% в ТГФ) добавляют к раствору этилового эфира 4-(2,2-диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбоновой кислоты (1,5 г, 5,29 ммоль) в ТГФ (15 мл) при $\sim 5^\circ\text{C}$ в течение более 15 мин. После перемешивания в течение 1 ч, добавляют ледяную воду (0,40 мл) и 15% водный NaOH (0,40 мл), затем добавляют еще ледяную воду (1,2 мл). Через 30 мин по-

гашенную реакционную смесь фильтруют и фильтровальную лепешку промывают AcOEt. Объединенные органические промывки сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Растворитель выпаривают в вакууме с получением продукта (1,25 г, 98% выход) который используют без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,80 (с, 1H), 6,61 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,36 (д, J=5,0 Гц, 2H), 3,28 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 0,89 (с, 9H). ЖХМС: m/z 242 [M+H]⁺ @ в.у. 5,64 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₉N₃OS [M+H]⁺ 242,1322 найдено 242,1319.

Следующее соединение получают по существу тем же способом:

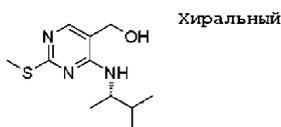
1-(5-Гидроксиметил-2-метилсульфанилпиримидин-4-иламино)-2-метилпропан-2-ол [(VII), R₂=метилпропан-2-ол, R₃=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде белого твердого вещества (77% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,81 (с, 1H), 6,61 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,36 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,36 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,11 (с, 6H). ЖХМС: m/z 244 [M+H]⁺ @ в.у. 3,83 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₀H₁₇N₃O₂S [M+H]⁺ 244,1114 найдено 244,1111;

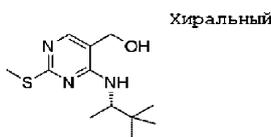
[4-{{(2S)-3-Метилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанол [(VII), R₂=(2S)-3-метилбутан-2-ил, R₃=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (65% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,79 (с, 1H), 6,37 (д, J=8,08 Гц, 1H), 5,21 (т, J=5,49 Гц, 1H), 4,33 (д, J=5,49 Гц, 2H), 4,00-4,11 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,82 (квд, J=6,71, 13,27 Гц, 1H), 1,10 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 242 [M+H]⁺ @ в.у. 5,63 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₂₀N₃OS [M+H]⁺ 242,1322 найдено 242,1320;

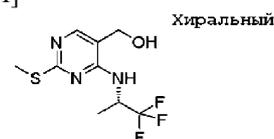
[4-{{(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанол [(VII), R₂=(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, R₃=H]



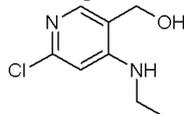
Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (65% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,79 (с, 1H), 6,28 (д, J=9,00 Гц, 1H), 5,35 (т, J=5,26 Гц, 1H), 4,32-4,42 (м, 2H), 4,16 (квд, J=6,84, 9,07 Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,08 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H). ЖХМС: m/z 256 [M+H]⁺ @ в.у. 6,0 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₂H₂₂N₃OS [M+H]⁺ 256,1478 найдено 256,1475;

[2-(метилсульфанил)-4-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}амино}пиримидин-5-ил]метанол [(VII), R₂=(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил, R₃=H]

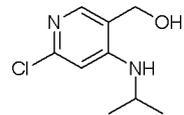


Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (60% выход). ЖХМС: m/z 268 [M+H]⁺ @ в.у. 5,45 мин. (6-хлор-4-этиламинопиримидин-3-ил)метанол [(VIIa), R₂=этил, X=CH]



¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ=7,77 (с, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,11 (т, J=5,1 Гц, 1H), 5,18 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,17 (квд, J=7,1, 5,7 Гц, 2H), 1,15 (т, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 187 [M+H]⁺ @ в.у. 4,06 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₈H₁₂N₂OCl [M+H]⁺ 187,0633 найдено 187,0638.

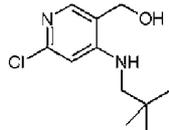
(6-Хлор-4-изопропиламинопиримидин-3-ил)метанол [(VIIa), R₂=пропан-2-ил, X=CH]



¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ=7,76 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,38 (д, J=5,2 Гц, 2H), 3,65-3,77 (м, 1H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 6H). ЖХМС: m/z 201 [M+H]⁺ @ в.у. 2,74 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₉H₁₄ClN₂O [M+H]⁺ 201,0789 найдено 201,0787.

[6-Хлор-4-(2,2-диметилпропиламино)пиридин-3-ил]метанол [(VIIa), R2=2,2-диметилпропил, X=CH]



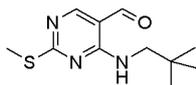
¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ=7,73 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,08 (т, J=5,9 Гц, 1H), 5,40 (т, J=5,3 Гц, 1H), 4,45 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,98 (д, J=5,9 Гц, 2H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС: m/z 229 [M+H]⁺ @ в.у. 5,59 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₈ClN₂O [M+H]⁺ 229,1102 найдено 229,1105.

Получение 3.

4-(2,2-Диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид [(VIII), R2=2,2-диметилпропил, R3=H]

Стадия 2с.



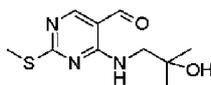
[4-(2,2-Диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]метанол (1,25 г, 5,17 ммоль) растворяют в ДХМ (30 мл), туда добавляют MnO₂ (3,15 г, 36,19 ммоль). Полученную суспензию перемешивают в течение ночи. Твердые вещества удаляют фильтрацией через слой целита, который промывают дополнительным ДХМ. Растворитель выпаривают в вакууме с получением продукта (1,17 г, 95% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,77 (с, 1H), 8,78 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 3,40 (д, J=6,3 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС: m/z 240 [M+H]⁺ @ в.у. 6,74 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₇N₃OS [M+H]⁺ 240,1165 найдено 240,1166.

Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

4-(2-Гидрокси-2-метилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид [(VIII), R2=2-Гидрокси-2-метилпропил, R3=H]

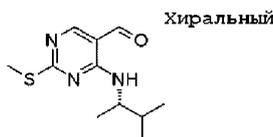


Указанное в заголовке соединение получают с количественным выходом;

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,76 (с, 1H), 8,84 (т, J=5,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 4,79 (с, 1H), 3,47 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,13 (с, 6H). ЖХМС: m/z 242 [M+H]⁺ @ в.у. 4,53 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₀H₁₅N₃O₂S [M+H]⁺ 242,0958 найдено 242,0957;

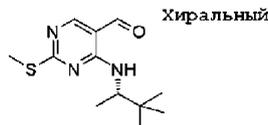
4-{{(2S)-3-Метилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид [(VIII), R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, R3=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (90% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,75 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,69 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 4,15-4,26 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,79-1,93 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,89 (д, J=6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 240 [M+H]⁺ @ в.у. 6,77 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₈N₃OS [M+H]⁺ 240,1165 найдено 240,1168;

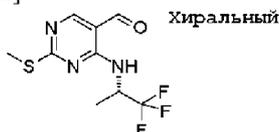
4-{{(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил}амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид [(VIII), R2=(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, R3=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (92% выход);

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,76 (с, 1H), 8,70 (д, J=9,00 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 4,21 (квд, J=6,77, 9,28 Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,13 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС: m/z 254 [M+H]⁺ @ в.у. 7,07 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₂H₂₀N₃OS [M+H]⁺ 254,1322 найдено 254,1324;

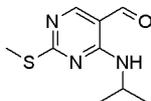
2-(Метилсульфанил)-4-{{(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил}амино} пиримидин-5-карбальдегид [(VIII), R2=(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил, R3=H]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (90% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,82$ (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,66 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 5,19-5,39 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,43 (д, $J=7,02$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,13 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266,0570 найдено 266,0572.

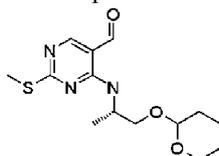
2-(Метилсульфанил)-4-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-карбальдегид [(VIII), $\text{R}_2=\text{пропан-2-ил}$, $\text{R}_3=\text{H}$]



Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (92% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,74$ (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 4,28-4,44 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,24 (д, $J=6,56$ Гц, 6H). ЖХМС: m/z 212 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,9 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212,0852 найдено 212,0856.

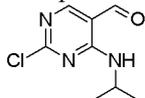
2-(Метилсульфанил)-4-[(2S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропан-2-ил]амино} пиримидин-5-карбальдегид [(VIII), $\text{R}_2=(2S)\text{-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)}$, $\text{R}_3=\text{H}$]



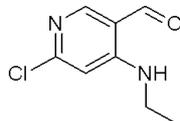
Указанное в заголовке соединение получают в виде бесцветного масла (89% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,75$ (с, 1H), 8,53 (с, 1H), (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 4,65 (дд, $J=2,9$, 4,27 Гц, 1H), 4,45-4,56 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 3,69-3,77 (м, 2H), 3,39-3,50 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,40-1,73 (м, 6H), 1,25 (д, $J=6,56$ Гц, 6H). ЖХМС: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 10,47 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 312,1377 найдено 312,1375.

2-Хлор-4-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-карбальдегид [(VIIIa), $\text{R}_2=\text{пропан-2-ил}$, $\text{R}_3=\text{H}$]



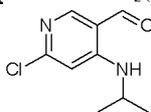
ЖХМС: m/z 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,87 мин. 6-хлор-4-этиламинопиримидин-3-карбальдегид [(VIIIa), $\text{R}_2=\text{пропан-2-ил}$, $\text{X}=\text{CH}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=9,86$ (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,56 (т, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,34 (с, 2H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 185 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,89 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 185,0476 Найдено 185,0481.

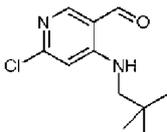
6-Хлор-4-изопропиламинопиримидин-3-карбальдегид [(VIIIa), $\text{R}_2=\text{пропан-2-ил}$, $\text{X}=\text{CH}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=9,85$ (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 8,40-8,49 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 3,90 (дт, $J=7,9$, 6,5 Гц, 1H), 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). ЖХМС: m/z 199 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,84 мин. МСВР

(ИЭР) расщ. для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 199,0633 найдено 199,0632.

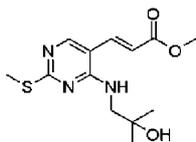
6-Хлор-4-(2,2-диметилпропиламино)пиримидин-3-карбальдегид [(VIIIa), $\text{R}_2=2,2\text{-диметилпропил}$, $\text{X}=\text{CH}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=9,88$ (с, 1H), 8,76 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 3,14 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС: m/z 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,46 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 227,0946 Найдено 227,0949.

Получение 4.

Метилловый эфир (E)-3-[4-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]акриловой кислоты [(X), $\text{R}_2=2\text{-гидрокси-2-метилпропил}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$] стадия 2d



4-(2-Гидрокси-2-метилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (500,0 мг, 2,07 ммоль) растворяют в ТГФ (7 мл), туда добавляют метил (трифенилфосфоранилиден)ацетат (831,3 мг, 2,49 ммоль). Полученную суспензию перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют AcOEt и промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы разделяют и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (50-70% AcOEt/гексан) указанного в заголовке продукта (498,7 мг, 81% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,37 (с, 1H), 7,79 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,49-7,45 (м, 1H), 6,52 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,44 (д, J=6,1 Гц, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,13-1,01 (м, 6H).

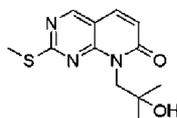
ЖХМС: m/z 298 [M+H]⁺ @ в.у. 5,06 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₉N₃O₃S [M+H]⁺ 298,1220 найдено 298,1217.

Получение 5.

8-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(XI), R₂=2-Гидрокси-2-метилпропил, R₃=R₄=R₅=H]

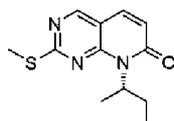
Стадия 2e.



Метилловый эфир (E)-3-[4-(2-гидрокси-2-метилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-ил]акриловой кислоты (495,0 мг, 1,66 ммоль) растворяют в ДИПЭА (7,0 мл) туда добавляют ДБУ (0,25 мл, 1,66 ммоль) и перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем разбавляют ДХМ, и промывают водой, затем насыщенным NH₄Cl. Органические фазы разделяют и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (1-10% MeOH\ДХМ) указанного в заголовке продукта (350,7 мг, 79% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,88 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 6,65 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,10 (с, 6H). ЖХМС: m/z 266 [M+H]⁺ @ в.у. 4,50 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₂H₁₅N₃O₂S [M+H]⁺ 266,0958 найдено 266,0965;

8-[(2S)-Бутан-2-ил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=(2S)-бутан-2-ил, R₃=R₄=R₅=H]

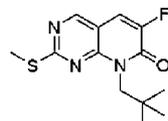


¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,86 (с, 1H), 7,90 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,59 (шс, 1H), 5,39 (шс, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,23 (шс, 1H), 1,90 (шс, 1H), 1,52 (шс, 3H), 0,73 (т, J=7,47 Гц, 3H).

Получение 6.

8-(2,2-Диметилпропил)-6-фтор-2-метилсульфанил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(XI), R₂=2,2-диметилпропил, R₃=R₄=H, R₅=F]

Стадия 3a.



Моногидрат гидроксида лития (26,1 мг, 0,62 ммоль) добавляют к раствору этил (диэтоксифосфорил)(фтор)ацетата (0,10 мл, 0,50 ммоль) и 4-(2,2-диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегида (100,0 мг, 0,41 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, в этих условиях происходит спонтанная циклизация промежуточного акрилового эфира до указанного в заголовке соединения.

Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы разделяют и сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10-30% AcOEt/гексан) с получением продукта (50,2 мг, 43% выход).

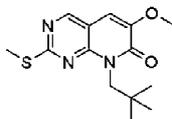
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,88 (с, 1H), 7,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,33 (шс, 2H), 2,61 (с, 3H), 0,93 (с, 9H). ЖХМС: m/z 282 [M+H]⁺ @ в.у. 6,59 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₆FN₃OS [M+H]⁺ 282,1071

найдено 282,1069.

Получение 7.

8-(2,2-Диметилпропил)-6-метокси-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(XI), R2=2,2-диметилпропил, R3=R4=H, R5=OMe]

Стадия 3а.



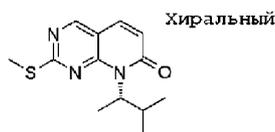
4-(2,2-Диметилпропиламино)-2-метилсульфанилпиримидин-5-карбальдегид (120,0 г, 0,50 ммоль) и этилметоксиацетат (0,062 мл, 0,62 ммоль) перемешивают в толуоле (4,0 мл) при 0°C под азотом. Третибутоксид калия (61,4 мг, 0,55 ммоль) добавляют постепенно. Смесь перемешивают до комнатной температуры и затем до 65°C в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и растирают с AcOEt для удаления оставшегося исходного альдегида. Оставшееся твердое вещество затем очищают хроматографией на колонке с силикагелем (30-90% AcOEt/гексан) с получением указанного в заголовке продукта (38,8 мг, 24% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,80 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 4,33 (шс, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 0,90 (с, 9 H). ЖХМС: m/z 294 [M+H]⁺ @ в.у. 6,24 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₄H₁₉N₃O₂S [M+H]⁺ 294,1271 найдено 294,1273.

Получение 8.

8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, R3=R4=R5=H]

Стадия 3а.

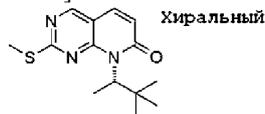


LiHMDS (4 мл 1 М раствора в ТГФ, 4 ммоль) добавляют к ТГФ (15 мл) при -78°C и обрабатывают EtOAc (0,5 мл, 4,64 ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем добавляют твердый 4-[[2-(2S)-3-метилбутан-2-ил]амино]-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид (280 мг, 1,16 ммоль) одной порцией, и раствор перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем удаляют с охлаждающей бани, нагревают до КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (2×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка хроматографией на колонке с элюентом Hex/EtOAc 8:2 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (250 мг, 80% выход).

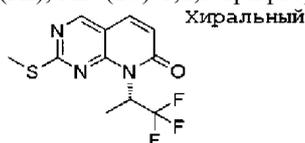
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,87 (с, 1H), 7,91 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,45-6,72 (м, 1H), 4,86-5,45 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,37-1,65 (м, 3H), 1,03 (шс, 3H), 0,59 (д, J=13,42 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 264 [M+H]⁺ @ в.у. 6,26 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₈N₃OS [M+H]⁺ 264,1165 найдено 264,1174

Согласно тому же способу получают следующие соединения:

8-[(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R2=(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, R3=R4=R5=H]

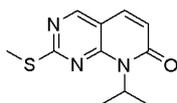


ЖХМС: m/z 278 [M+H]⁺ @ в.у. 7,02 мин; 2-(метилсульфанил)-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R2=(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил, R3=R4=R5=H]



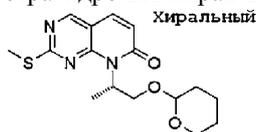
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,95 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,98 (д, J=9,61 Гц, 1H), 6,73 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,32-6,46 (м, 1H), 6,05-6,19 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 1,88 (д, J=7,32 Гц, 3H), 1,75 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 290 [M+H]⁺ @ в.у. 5,91 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₁F₃N₃OS [M+H]⁺ 290,0570 найдено 290,0569.

2-(Метилсульфанил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R2=пропан-2-ил, R3=R4=R5=H]



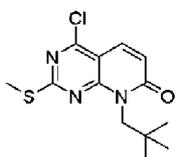
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,86$ (с, 1H), 7,88 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 6,57 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 5,68 (шс, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,54 (д, $J=7,02$ Гц, 6H). ЖХМС: m/z 236 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 9,10 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,0852 найдено 236,0861.

2-(метилсульфанил)-8-[(2S)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), $\text{R}_2=(2S)$ -1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропан-2-ил, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]



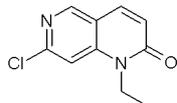
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,87$ (с, 1H), 7,90 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 6,59 (шс, 1H), 5,40-6,04 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,73 (м, 2H), 3,41 (шс, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,07-1,73 (м, 9H). ЖХМС: m/z 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 9,82 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336,1377 найдено 336,1372.

4-Хлор-8-(2,2-диметилпропил)-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), $\text{R}_2=2,2$ -диметилпропил, $\text{R}_3=\text{Cl}$, $\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=7,99$ (д, $J=9,76$ Гц, 1H), 6,72 (д, $J=9,76$ Гц, 1H), 4,30 (шс, 2H), 2,62 (с, 3H), 0,91 (с, 9H). ЖХМС: m/z 298 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,13 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298,0776 Найдено 298,0783.

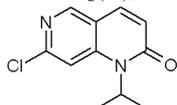
7-Хлор-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(II), $\text{G}=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{CH}$, $\text{R}_2=\text{Этил}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=8,74$ (с, 1H), 8,02 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,71 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,21 (кв, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 209 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,28 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 209,0476 Найдено 209,0485.

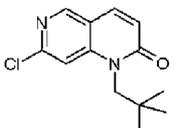
7-Хлор-1-изопропил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(II), $\text{G}=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{CH}$, $\text{R}_2=\text{пропан-2-ил}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]



^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=8,71$ (с, 1H), 7,96 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,79 (шс, 1H), 6,63 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,14 (шс, 1H), 1,50 (д, $J=6,9$ Гц, 6H). ЖХМС: m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,11 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 223,0633 найдено 223,0633.

7-Хлор-1-(2,2-диметилпропил)-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(II), $\text{G}=\text{Cl}$, $\text{X}=\text{CH}$, $\text{R}_2=\text{этил}$, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]



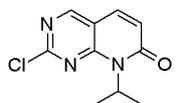
^1H ЯМР (ДМСО- d_6) $\delta=8,71$ (с, 1H), 8,01 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,72 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,18 (шс, 2H), 0,91 (с, 9H). ЖХМС: m/z 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,79 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 251,0946 Найдено 251,0949.

Получение 9.

2-Хлор-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), $\text{R}_2=(2S)$ -3-метилбутан-2-ил, $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{H}$]

Стадия 4g.



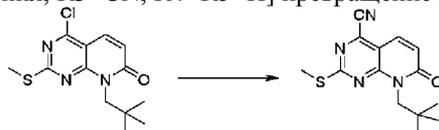
LiHMDS (8 мл 1 М раствора в ТГФ, 18 ммоль) добавляют к ТГФ (20 мл) при -78°C и обрабатывают

EtOAc (1,6 мл, 18,1 ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем добавляют раствор в ТГФ (10 мл) 2-хлор-4-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-карбальдегида (0,9 г, 4,5 ммоль) по каплям и раствор перемешивают при -78°C в течение 10 мин, затем удаляют с охлаждающей бани и нагревают до КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане и гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют EtOAc (2×1 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка хроматографией на колонке с элюентом Hex/EtOAc 8:2 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (100 мг, 10% выход).

ЖХМС: m/z 224 [M+H]⁺ @ в.у. 4,26 мин.

Получение 10.

2-(Метилсульфанил)-7-оксо-8-(2,2-диметилпропил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-карбонитрил [(XI), R₂=2,2-диметилпропил, R₃=CN, R₄=R₅=H] превращение А

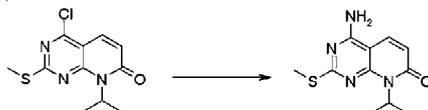


4-Хлор-8-(2,2-диметилпропил)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (60 мг, 0,2 ммоль) растворяют в ДМСО (4,5 мл), туда добавляют триэтиламин (300 мкл) и NaOH (18 мг, 0,2 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч при 50°C. Затем добавляют воду, 10 мл и экстрагируют AcOEt два раза. Органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, и затем сушат над Na₂SO₄. Соли фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с SiO₂ с элюентом гексан/AcOEt 8/2 с получением продукта (12 мг, 20% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,94 (д, J=9,61 Гц, 1H), 6,83 (д, J=9,61 Гц, 1H), 4,28 (шс, 2H), 2,63 (с, 3H), 0,91 (с, 3H). ЖХМС: m/z 289 [M+H]⁺ @ в.у. 7,09 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₄H₁₇N₄OS [M+H]⁺ 289,1118 найдено 289,1122.

Получение 11.

4-Амино-2-(метилсульфанил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=пропан-2-ил, R₃=NH₂, R₄=R₅=H] превращение В

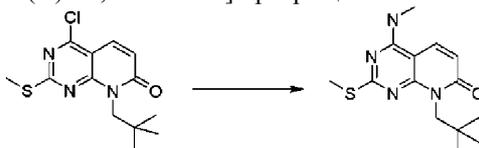


4-Хлор-8-изопропил-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (50 мг, 0,15 ммоль) в 30% NH₄OH нагревают до 60°C в течение 3 ч. Продукт выпадает в осадок и его отфильтровывают с количественным выходом. Никакую другую очистку не проводят.

ЖХМС: m/z 251 [M+H]⁺ @ в.у. 9,33 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₁H₁₅N₄OS [M+H]⁺+251,0961 найдено 251,0961.

Получение 12.

4-(Метиламино)-2-(метилсульфанил)-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=2,2-демитпропил, R₃=N(H)Me, R₄=R₅=H] превращение С

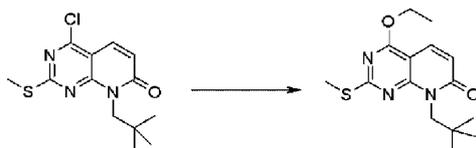


4-Хлор-8-(2,2-диметилпропил)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (40 мг, 0,13 ммоль) растворяют в ТГФ (4 мл) туда добавляют метиламин 1,0 М в EtOH (100 мкл) и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем добавляют воду 10 мл и экстрагируют AcOEt два раза. Органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, и затем сушат над Na₂SO₄. Соли фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с SiO₂ с элюентом ДХМ/MeOH 98/2 с получением продукта (33 мг, 85% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,11 (кв, J=4,02 Гц, 1H), 8,01 (д, J=9,61 Гц, 1H), 6,39 (д, J=9,61 Гц, 1H), 4,27 (шс, 2H), 2,93 (д, J=4,42 Гц, 3H), 2,52 (с, 3H), 0,89 (с, 9H). ЖХМС: m/z 293 [M+H]⁺ @ в.у. 6,63 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₄H₂₁N₄OS [M+H]⁺ 293,1431 найдено 293,1436.

Получение 13.

4-Этокси-2-(метилсульфанил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=2,2-диметилпропил, R₃=OEt, R₄=R₅=H] превращение D

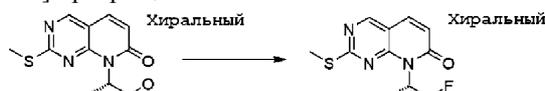


4-Хлор-8-(2,2-диметилпропил)-2-метилсульфанил-8Н-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-он (50 мг, 0,17 ммоль) растворяют в EtOH (4 мл) в присутствии K₂CO₃ (46 мг, 0,34 ммоль) и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем добавляют воду 10 мл и экстрагируют AcOEt два раза. Органические фазы промывают насыщенным раствором хлорида натрия, и затем сушат над Na₂SO₄. Соли фильтруют, и растворитель выпаривают в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с SiO₂ с элюентом ДХМ/MeOH 98/2 с получением продукта (40 мг, 76% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=7,86 (д, J=9,61 Гц, 1H), 6,51 (д, J=9,61 Гц, 1H), 4,50 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 4,29 (шс, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,38 (т, J=7,09 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H). ЖХМС: m/z 308 [M+H]⁺ @ в.у. 7,09 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₅H₂₂N₃O₂S [M+H]⁺ 308,1427 найдено 308,1428.

Получение 14.

8-[(2S)-1-Фторпропан-2-ил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=(2S)-1-фторпропан-2-ил, R₃=R₄=R₅=H] превращение F

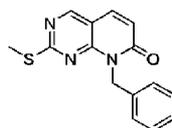


К раствору 8-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-она (100 мг, 0,40 ммоль) в MeCN (1,5 мл) добавляют триэтиламин (509 мкл, 3,66 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонилфторид (214,4 мкл, 1,194 ммоль), затем NEt₃(HF)₃ (198 мкл, 1,213 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (6 мл) и экстрагируют ДХМ (3×6 мл). Объединенные органические фракции промывают насыщенным раствором хлорида натрия (6 мл), сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха с получением неочищенного продукта. Флэш-хроматография на колонке (диэтиловый эфир) дает 86,7 мг (86%) желаемого продукта.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=8,90 (с, 1H), 7,94 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,61 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,85 (шс, 1H), 5,11 (тд, J=8,00, 48,00 Гц, 1H), 4,84 (ддд, J=5,60, 8,70, 46,20 Гц, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 254 [M+H]⁺ @ в.у. 8,06 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₃H₁₇FN₃OS [M+H]⁺ 254,0758 найдено 254,0762.

Получение 15.

8-Бензил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=бензил, R₃=R₄=R₅=H] стадия 3а'



Смесь 2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-она (100 мг, 0,52 ммоль), карбоната цезия (337 мг, 1,04 ммоль) и бензилбромид (133 мг, 0,78 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) продувают азотом и нагревают в герметично закрытой пробирке при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Продукт осаждают, фильтруют и промывают водой. Получают 8-бензил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он в виде желтого твердого вещества (117 мг, 80% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ=8,91 (с, 1H), 8,00 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H), 6,71 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 2,50 (с, 3H). ЖХМС: m/z 284 [M+H]⁺ в.у. 5,92 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₅H₁₄N₃OS [M+H]⁺ 284,0852 найдено 284,0865.

Согласно тому же способу, но с применением подходящего алкилирующего реагента, получают следующие соединения:

8-Этил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=этил, R₃=R₄=R₅=H]:

Указанное в заголовке соединение получают в виде желтого масла (65% выход).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,88 (с, 1H), 7,93 (д, J=9,40 Гц, 1H), 6,62 (д, J=9,52 Гц, 1H), 4,32 (кв, J=7,04 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 222 [M+H]⁺ в.у. 4,95 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₀H₁₂N₃OS [M+H]⁺ 222,0696 Найдено 222,07;

2-(Метилсульфанил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-он [(XI), R₂=изопропил, R₃=R₄=R₅=H]:

Указанное в заголовке соединение получают в виде светло-желтой пены (70% выход).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,85 (с, 1H), 7,87 (д, J=9,52 Гц, 1H), 6,57 (д, J=9,40 Гц, 1H), 5,69 (тд, J=6,93, 13,73 Гц, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,54 (д, J=6,96 Гц, 6H). ЖХМС: m/z 236 [M+H]⁺ в.у. 5,53 мин. МСВР

(ИЭР) расщ. для $C_{11}H_{14}N_3OS$ $[M+H]^+$ 236,0852 найдено 236,0861.

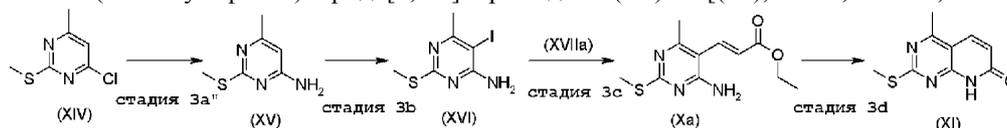
8-(4-Бром-2-фторбензил)-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), $R_2=4$ -бром-2-фторбензил, $R_3=R_4=R_5=H$]:

Указанное в заголовке соединение получают в виде беловатой пены (75% выход).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,93$ (с, 1H), 8,02 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=1,83, 9,91$ Гц, 1H), 7,29 (дд, $J=1,68, 8,39$ Гц, 1H), 6,96 (т, $J=8,24$ Гц, 1H), 6,71 (д, $J=9,61$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,44 (с, 3H). ЖХМС: m/z 379 $[M+H]^+$ в.у. 6,71 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{15}H_{12}BrFN_3OS$ $[M+H]^+$ 379,9863 найдено 379,9872.

Получение 16.

4-Метил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(XI), $R_2=H$, $R_3=Me$, $R_4=R_5=H$]



Стадия 3а: К смеси 4-хлор-6-метил-2-(метилтио)пиримидина (1 г, 5,7 ммоль) в 5 мл ацетонитрила добавляют 2 мл раствора гидроксида аммония 28% в воде. Реакционную смесь нагревают до 120°C в течение 72 ч. После завершения смесь охлаждают до кт и разбавляют водой и получают осадок. Твердое вещество фильтруют и сушат в вакууме получают 6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-амин (0,76 г, 86% выход).

1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=6,75$ (шс, 2H), 5,96 (д, $J=0,46$ Гц, 1H), 2,36-2,38 (м, 3H), 2,13 (с, 3H)

Стадия 3б:

К раствору 6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-амин (1,1 г, 7,06 ммоль) в 7 мл метанола добавляют монохлорид йода (1,5 г, 9,24 ммоль) маленькими порциями при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивают в течение ночи. После выпаривания растворителя, остаток растирают с ацетоном, и продукт 5-йод-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-амин собирают фильтрацией (1,32 г, 66% выход).

ЖХМС: m/z 282 $[M+H]^+$ в.у. 5,65 мин.

Стадия 3с:

К раствору 5-йод-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-амин (1,49 г, 4,9 ммоль) в ДМА (10 мл) добавляют этилакрилат (1,06 мл, 9,8 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,22 г, 0,98 ммоль), (+) BINAP (0,61 г, 0,98 ммоль) и ТЭА (2 мл, 14,7 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до 100°C и подвергают взаимодействию в течение ночи. После выпаривания растворителя, остаток разбавляют водой, и водный слой экстрагируют этилацетатом. Растворитель выпаривают в вакууме, с получением желаемого промежуточного этил (2E)-3-[4-амино-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (0,5 г, 21% выход).

ЖХМС: m/z 254 $[M+H]^+$ в.у. 6,53 мин.

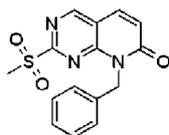
Стадия 3д:

К раствору этил (2E)-3-[4-амино-6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]проп-2-еноата (0,5 г, 1,9 ммоль) в ДИПЭА (2 мл) добавляют 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (ДБУ, 1 мл) при кипении с обратным холодильником в течение 15 ч. После выпаривания летучих соединений, остаток растирают с ацетоном, получают желаемый продукт 4-метил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (0,14 г, 35% выход). 1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=12,30$ (шс, 1H), 8,05 (д, $J=9,76$ Гц, 1H), 6,47 (д, $J=9,76$ Гц, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,54 (с, 3H). ЖХМС: m/z 208 $[M+H]^+$ @ в.у. 3,84 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{13}H_{21}N_3O_2S$ $[M+H]^+$ 208,0539 найдено 208,0545.

Получение 17.

8-Бензил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), $G=Me-S(O)_2-$, $R_2=бензил$, $R_3=R_4=R_5=H$]

Стадия 2f.



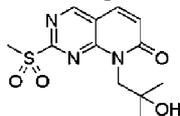
8-Бензил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (110 мг, 0,388 ммоль) растворяют в 5 мл ДХМ. К перемешиваемому раствору добавляют м-ХПБК (251 мг, 1,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. ЖХМС показывает завершение реакции. Образец разбавляют 10 мл ДХМ и дважды промывают насыщенным $NaHCO_3$, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу разделяют и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, и концентрируют в вакууме. Растворитель выпаривают с получением 8-бензил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (105 мг, 86% выход) в виде желтого твердого вещества.

1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=9,32$ (с, 1H), 8,17 (д, $J=9,64$ Гц, 1H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,19-7,34 (м, 3H), 6,99 (д, $J=9,52$ Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,39 (с, 3H), 8,91 (с, 1H), 8,00 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,17-7,35 (м, 5H),

6,71 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H). ЖХМС: m/z 316 [M+H]⁺ в.у. 4,80 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₅H₁₄N₃O₃S [M+H]⁺ 316,0751 найдено 316,0760.

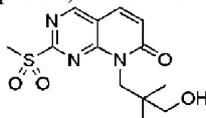
Согласно тому же способу получают следующие соединения:

8-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=2-гидрокси-2-метилпропил, R₃=R₄=R₅=H]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,29 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 3,47 (с, 3H), 1,12 (с, 6H). ЖХМС: m/z 320 [M+H]⁺ @ в.у. 3,35 мин МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₂H₁₅N₃O₄S [M+H]⁺ 320,0675 найдено 320,0677;

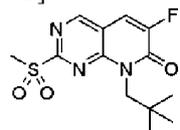
8-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, R₃=R₄=R₅=H]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,29 (с, 1H), 8,12 (д, J=9,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,57 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,35 (шс, 2H), 3,47 (с, 3H), 3,20 (д, J=5,8 Гц, 2H), 0,83 (с, 6

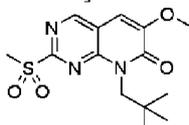
Н) ЖХМС: m/z 312 [M+H]⁺ @ в.у. 3,76 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₇N₃O₄S [M+H]⁺ 312,1013 найдено 312,1016;

8-(2,2-Диметилпропил)-6-фтор-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=2,2-диметилпропил, R₃=R₄=H, R₅=F]



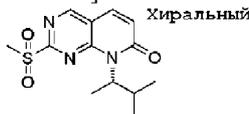
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,29 (с, 1H), 8,11 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,34 (шс, 2H), 3,47 (с, 3H), 0,94 (с, 9H). ЖХМС: m/z 314 [M+H]⁺ @ в.у. 5,21 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₆N₃O₃FS [M+H]⁺ 314,0969 найдено 314,0967;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-метансульфонил-6-метокси-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=2,2-диметилпропил, R₃=R₄=H, R₅=OMe]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,17 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 4,35 (шс, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,43 (с, 3H), 1,16 (с, 0H), 0,92 (с, 9H). ЖХМС: m/z 326 [M+H]⁺ @ в.у. 4,91 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₄H₁₉N₃O₄S [M+H]⁺ 326,1169 найдено 326,1164;

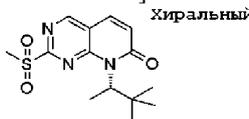
8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=(2S)-3-метилбутан-2-ил, R₃=R₄=R₅=H]



Очистка хроматографией на колонке с элюентом Нех/ЕтОAc 8:2 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (250 мг, 95% выход).

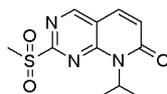
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,29 (с, 1H), 8,10 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,71-7,06 (м, 1H), 4,83-5,43 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,41-1,68 (м, 3H), 1,05 (д, J=6,56 Гц, 3H), 0,59 (шс, 3H). ЖХМС: m/z 296 [M+H]⁺ @ в.у. 4,92 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₃H₁₈N₃O₃S [M+H]⁺ 296,1064 найдено 296,1065;

8-[(2S)-3,3-Диметилбутан-2-ил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R₂=(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, R₃=R₄=R₅=H]



Очистка хроматографией на колонке с элюентом Нех/ЕтОAc 8:2 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (50 мг, 95% выход). ЖХМС: m/z 310 [M+H]⁺ @ в.у. 5,07 мин.

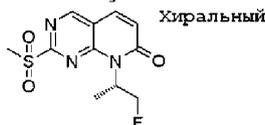
2-(Метилсульфонил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R2=пропан-2-ил, R3=R4=R5=H]



Очистка хроматографией на колонке с элюентом Нех/ЕтОас 8:2 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (479 мг, 69% выход).

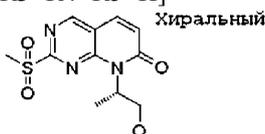
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,27 (с, 1H), 8,07 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,65 (спт, J=6,80 Гц, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,56 (д, J=7,02 Гц, 6H). ЖХМС: m/z 268 [M+H]⁺ @ в.у. 4,48 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₁H₁₃N₃O₃S [M+H]⁺ 268,0751 найдено 268,0746;

8-[(2S)-1-Фторпропан-2-ил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R2=(2S)-1-фторпропан-2-ил, R3=R4=R5=H]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,31 (с, 1H), 8,13 (д, J=9,61 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,61 Гц, 1H), 5,81 (шс, 1H), 5,12 (тд, J=8,50, 47,90 Гц, 1H), 4,87 (ддд, J=5,80, 9,30, 46,20 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,52 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 286 [M+H]⁺ @ в.у. 3,74 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₁H₁₃FN₃O₃S [M+H]⁺ 286,0656 Найдено 286,0654;

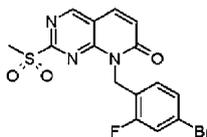
8-[(2S)-1-Гидроксипропан-2-ил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R2=(2S)-1-гидроксипропан-2-ил, R3=R4=R5=H]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,27 (с, 1H), 8,08 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,88 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,54 (шс, 1H), 4,83 (т, J=5,95 Гц, 1H), 4,02-4,23 (м, 1H), 3,70-3,87 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 1,47 (д, J=6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 284 [M+H]⁺ @ в.у. 3,74 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₁H₁₄N₃O₄S [M+H]⁺ 284,07 найдено 284,0702.

8-(4-Бром-2-фторбензил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(II), G=Me-S(O)₂-, R2=4-бром-2-фторбензил, R3=R4=R5=H]

Очистка хроматографией на колонке с элюентом Нех/ЕтОас 7:3 дает беловатое твердое вещество указанного в заголовке соединения (90% выход).

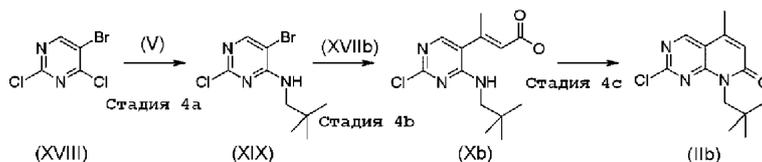


¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,34 (с, 1H), 8,19 (д, J=9,61 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=1,83, 9,91 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=1,75, 8,31 Гц, 1H), 7,12 (т, J=8,31 Гц, 1H), 6,99 (д, J=9,61 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,37 (с, 3H). ЖХМС: m/z 411 [M+H]⁺ @ в.у. 5,52 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₅H₁₂BrFN₃O₃S [M+H]⁺ 411,9762 найдено 411,9763.

Получение 18.

2-Хлор-8-(2,2-диметилпропил)-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(II),G=Cl, R2=2,2-диметилпропил, R3=H, R4=Me, R5=H]

Стадии 4а, 4b и 4с.



Стадия 4а:

5-Бром-2,4-дихлорпиримидин (1,0 г, 4,38 ммоль) растворяют в ТГФ (20,0 мл), туда добавляют триэтиламин (0,94 мл, 6,57 ммоль) и неопентиламин (0,45 мл, 5,25 ммоль) и перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Выпавшие в осадок соли фильтруют и растворитель выпаривают при пониженном давлении. Полученное масло растворяют в Et₂O, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, и затем сушат над Na₂SO₄. Соли фильтруют и растворитель выпаривают в вакууме с получением продукта (1,13 г, 70% выход) который переносят без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,24 (с, 1H), 7,46 (т, J=6,25 Гц, 1H), 3,26 (д, J=6,41 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H). ЖХМС: m/z 278 [M+H]⁺ @ в.у. 6,98 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₉H₁₄BrClN₃O [M+H]⁺ 278,0054 найдено 278,0058;

Стадия 4b:

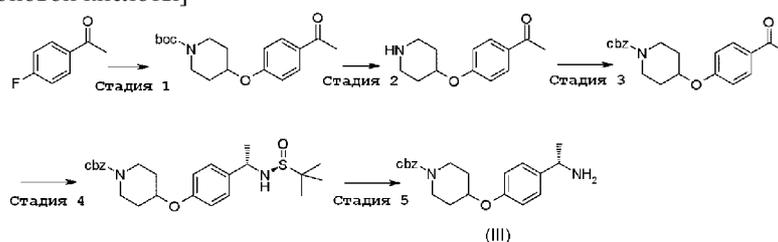
В 3-горлую круглодонную колбу загружают (5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)-(2,2-диметилпропил)амин (200,0 мг, 0,72 ммоль), кротоновую кислоту (154,4 мг, 1,79 ммоль), ДИПЭА (0,50 мл, 2,94 ммоль) и ТГФ (2,5 мл). Смесь дегазируют применением 3 циклов вакуум/аргон, затем добавляют три-о-толилфосфин (4,4 мг, 0,014 ммоль) и дихлорбис(бензонитрил)палладий(II) (5,5 мг, 0,014 ммоль). Смесь снова дегазируют с применением 3 циклов вакуум/аргон, затем нагревают до 75°C и перемешивают под аргонем в течение 20 ч;

Стадия 4с:

Затем добавляют уксусный ангидрид (0,17 мл, 1,79 ммоль) и смесь дополнительно перемешивают при 75°C в течение 2 ч. Реакцию гасят водой и смесь охлаждают при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют Et₂O и промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы разделяют и сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10-30% AcOEt/гексан) с получением указанного в заголовке продукта (90,8 мг, 48% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,04 (с, 1H), 6,66 (кв, J=1,2 Гц, 1H), 4,20 (с, 2H), 2,47 (д, J=1,2 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H). ЖХМС: m/z 266 [M+H]⁺ @ в.у. 6,50 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₃H₁₆N₃OCl [M+H]⁺ 266,1055 найдено 266,1065.

Получение 19.

Получение гидрохлорида бензилового эфира 4-[4-((S)-1-аминоэтил)фенокси]пиперидин-1-карбоновой кислоты [(III), A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R7=бензиловый эфир 4-пиперидин-1-карбоновой кислоты]



Стадия 1:

4-Фторацетофенон (0,691 г, 5,0 ммоль) растворяют в ДМФ (10,0 мл), туда добавляют карбонат цезия (3,26 г, 10,0 ммоль) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидроксипиперидин (2,01 г, 10,0 ммоль) и перемешивают в течение 2 дней при 100°C. Карбонат цезия отфильтровывают, и раствор разбавляют простым эфиром и промывают водой (3×10 мл), и затем сушат над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10-70% AcOEt/гексан) с получением трет-бутилового эфира 4-(4-ацетилфенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (547,5 мг, 34% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,86-7,95 (м, 2H), 7,02-7,12 (м, 2H), 4,71 (тт, J=8,1, 3,8 Гц, 1H), 3,61-3,71 (м, 2H), 3,19 (шс, 2H), 1,87-1,98 (м, 2H), 1,46-1,60 (м, 2H), 1,40 (с, 9H). ЖХМС: m/z 342 [M+Na]⁺ @ в.у. 6,68 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₈H₂₅NNaO₄ [M+Na]⁺ 342,1676 Найдено 342,1677.

Стадия 2:

К раствору трет-бутилового эфира 4-(4-ацетилфенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (250,0 мг) в диоксане (4,0 мл) добавляют HCl (4M в диоксане, 1,0 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем ее концентрируют досуха с получением белого твердого вещества, которое сушат в вакууме с получением соединения гидрохлорида 1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]этанона в виде белого твердого вещества (220,0 мг).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,63 (шс, 2H), 7,86-8,01 (м, 2H), 7,04-7,17 (м, 2H), 4,80 (тт, J=7,6, 3,6 Гц, 1H), 3,21-3,28 (м, 2H), 3,09 (дд, J=12,7, 8,8, 3,5 Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,12 (ддкв, J=10,2, 7,1, 3,5 Гц, 2H), 1,76-1,90 (м, 2H). ЖХМС: m/z 220 [M+H]⁺ @ в.у. 3,32 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для C₁₃H₁₈ClNO₂ [M+H]⁺ 220,1332 найдено 220,1338.

Стадия 3:

1-[4-(Пиперидин-4-илокси)фенил]этанон (215,0 мг, 0,841 ммоль) растворяют в ДХМ (5,0 мл), туда добавляют ТЭА (0,35 мл, 2,522 ммоль) и бензил хлорформиат (0,27 мл, 1,009 ммоль). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь промывают водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Органические фазы разделяют и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (10-70% AcOEt/гексан) с получением бензилового эфира 4-(4-ацетилфенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (210,1 мг, 70% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,86-7,95 (м, 2H), 7,27-7,42 (м, 5H), 7,03-7,12 (м, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,69-4,79 (м, 1H), 3,65-3,83 (м, 2H), 3,20-3,41 (м, 2H), 2,51 (шс, 3H), 1,96 (дд, J=9,4, 6,1, 2,8 Гц, 2H), 1,50-

1,65 (м, 2Н). ЖХМС: m/z 376 $[M+Na]^+$ @ в.у. 6,66 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{21}H_{23}NaNO_4$ $[M+Na]^+$ 376,1519 найдено 376,1526.

Стадия 4:

Смесь тетраэтоксититана (0,237 мл, 1,132 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (68,2 мг, 0,566 ммоль) и бензилового эфира 4-(4-ацетилфеноксипиперидин-1-карбоновой кислоты (200,0 мг, 0,566 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) нагревают до 80°C в течение ночи и затем охлаждают до комнатной температуры. К этой смеси добавляют $NaBH_4$ (107,0 мг, 2,829 ммоль) при 0°C. Смесь затем медленно нагревают до комнатной температуры за около 5 ч. MeOH (3 мл) добавляют для гашения избытка $NaBH_4$ и затем добавляют воду. Полученную смесь фильтруют для удаления твердого вещества, и водную фазу дважды экстрагируют EtOAc, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% MeOH/ДХМ) с получением бензилового эфира 4-{4-[(S)-1-((S)-2-метилпропан-2-сульфиниламино)этил]феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты (185,6 мг, 72% выход), 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,30-7,42 (м, 5H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,49 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,55 (тт, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,30 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 3,61-3,84 (м, 2H), 3,22-3,32 (м, 2H), 1,91 (дд, J=9,5, 6,2, 2,9 Гц, 2H), 1,46-1,61 (м, 2H), 1,36 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H). ЖХМС: m/z 459 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,93 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{25}H_{34}N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 459,2312 найдено 459,2305

Стадия 5:

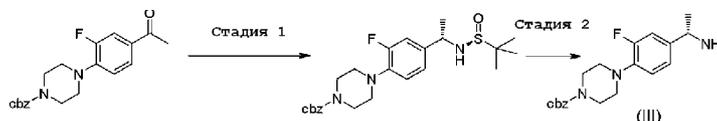
К раствору бензилового эфира 4-{4-[(S)-1-((S)-2-метилпропан-2-сульфиниламино)этил]феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты (150 мг) в MeOH (5 мл) добавляют HCl (2 мл, 8,0 ммоль, 4M в 1,4-диоксане). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К этой смеси добавляют 6 мл этилового эфира, и полученный осадок собирают фильтрацией, промывают этиловым эфиром (2×10 мл) и затем сушат до указанного в заголовке продукта (количественный выход).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,18 (шс, 3H), 7,39 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,28-7,45 (м, 5H), 7,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,08 (с, 2H), 4,61 (тт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 4,34 (спт, J=6,1 Гц, 1H), 1,74-1,98 (м, 2H), 1,54 (дтд, J=12,8, 8,6, 3,9 Гц, 2H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 377 $[M+Na]^+$ @ в.у. 5,36 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{21}H_{27}ClNaN_2O_3$ $[M+Na]^+$ 377,1835 найдено 377,1835

Получение 20.

Получение гидрохлорида бензил 4-{4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}пиперазин-1-карбоксилата ((III), A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=NR7R8, R6b=H, R7=бензиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты)



Стадия 1.

Смесь тетраэтоксититана (0,456 мл, 2 ммоль), (S)-2-метилпропан-2-сульфинамида (131 мг, 1 ммоль), и бензил 4-(4-ацетил-2-фторфенил)пиперазин-1-карбоксилата (356,0 мг, 1 ммоль) в ТГФ (15,0 мл) нагревают до 80°C в течение ночи и затем охлаждают до комнатной температуры. К этой смеси добавляют $NaBH_4$ (185,0 мг, 4 ммоль) при 0°C. Смесь затем медленно нагревают до комнатной температуры за около 5 ч. MeOH (3 мл) добавляют к погашенному остатку $NaBH_4$ и затем добавляют воду. Полученную смесь фильтруют для удаления твердого вещества и водную фазу дважды экстрагируют EtOAc, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (0-10% MeOH/ДХМ) с получением бензил 4-{4-[(1S)-1-[(S)-трет-бутилсульфинил]амино}этил]-2-фторфенил}пиперазин-1-карбоксилата (256 мг, 55% выход), 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =7,29-7,42 (м, 5H), 7,20 (дд, J=1,83, 13,88 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=1,75, 8,31 Гц, 1H), 6,99 (т, J=8,69 Гц, 1H), 5,61 (д, J=7,47 Гц, 1H), 5,10 (с, 2H), 4,31 (квин, J=6,83 Гц, 1H), 3,55 (шс, 4H), 2,96 (т, J=4,58 Гц, 4H), 1,35 (д, J=6,71 Гц, 3H), 1,10 (с, 9H). ЖХМС: m/z 462 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,85 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{24}H_{33}FN_3O_3S$ $[M+H]^+$ 462,2221 найдено 462,2232.

Стадия 2:

К раствору бензил 4-{4-[(1S)-1-[(S)-трет-бутилсульфинил]амино}этил]-2-фторфенил}пиперазин-1-карбоксилата (250 мг) в MeOH (5 мл) добавляют HCl (2 мл, 8,0 ммоль, 4M в 1,4-диоксане). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К этой смеси добавляют 6 мл этилового эфира, и полученный осадок собирают фильтрацией, промывают этиловый эфир (2×10 мл) и затем сушат до указанного в заголовке продукта (количественный выход).

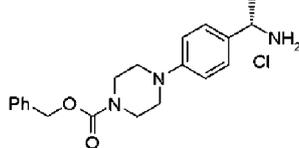
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,29 (шс, 3H), 7,28-7,43 (м, 6H), 7,23 (дд, J=1,98, 8,39 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,85 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,36 (квин, J=5,91 Гц, 1H), 3,56 (шс, 4H), 2,89-3,07 (м, J=4,58 Гц, 4H), 1,46 (д, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 341 $[M(-NH_3)+H]^+$ @ в.у. 5,4 мин.

МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{20}H_{25}FN_3O_2$ $[M(-NH_3)+H]^+$ 341,1160 найдено 341,1164.

Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

Получение гидрохлорида бензил 4-{4-[(1S)-1-аминоэтил]-2-фторфенил}пиперазин-1-карбоксилата ((III),

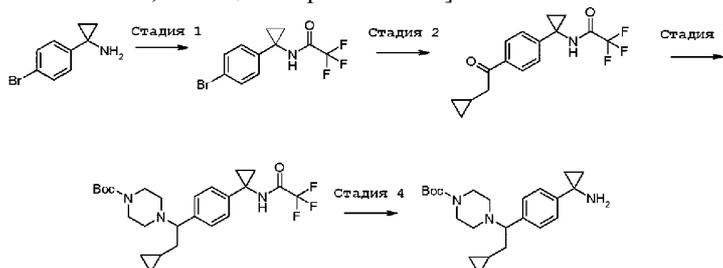
A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=NR7R8, R6b=H, R7=бензиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты]



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,19 (шс, 3H), 7,36-7,42 (м, 4H), 7,34 (д, J=8,69 Гц, 3H), 7,00 (д, J=8,85 Гц, 2H), 5,10 (с, 2H), 4,30 (спт, J=6,30 Гц, 1H), 3,54 (шс, 4H), 3,15 (д, J=4,88 Гц, 4H), 1,46 (д, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 340 [M+H]⁺ @ в.у. 5,06 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₂₀H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺ 340,2020 найдено 340,2018.

Получение 21.

трет-Бутил 4-{1-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]-2-циклопропилэтил} пиперазин-1-карбоксилат [(III), A=фенил, R1a и R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=бензиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R14=циклопропилметил]



Стадия 1.

К раствору 1-(4-бромфенил)циклопропанамина (1,0 г, 4,71 ммоль) в АЦН (6,5 мл) при 0°C медленно добавляют трифторуксусный ангидрид (0,72 мл, 5,26 ммоль, 1,1 экв.) в присутствии ТЭА (1,31 мл, 9,42 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при той же температуре в течение 15 мин. Затем охлаждающую баню удаляют и смесь нагревают при кт в течение 1 ч. Добавляют смесь воды (10 мл) и насыщенного раствора соли (5 мл) добавляют, и суспензию перемешивают в течение 15 мин. Осадок фильтруют в вакууме и твердое вещество промывают н-гексаном и сушат в печи в вакууме с получением N-[1-(4-бромфенил)циклопропил]-2,2,2-трифторацетамида в виде белого твердого вещества (1,4 г, 96%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,22 (с, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,08-7,17 (м, 2H), 1,20-1,31 (м, 4H).

Стадия 2.

н-Бутиллитий 1,6 М в гексане (5,67 мл, 9,07 ммоль, 2 экв.) добавляют по каплям к раствору N-[1-(4-бромфенил)циклопропил]-2,2,2-трифторацетамида (1,4 г, 4,54 ммоль) в сухом ТГФ (45 мл) при -78°C и затем перемешивают в течение еще 40 мин под аргоном. К раствору добавляют N-метокси-N-метилциклопропанацетамид (0,845 г, 5,90 ммоль, 1,3 экв.), растворенный в ТГФ (1 мл). Смесь перемешивают при -78°C в течение 45 мин, добавляют насыщенный водный хлорид аммония (50 мл) и смесь нагревают до кт. Слои разделяют и органическую фазу промывают насыщенным раствором хлорида натрия и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Твердое вещество растворяют в небольшом количестве ДХМ и затем гексан (25 мл) добавляют по каплям при энергичном перемешивании с получением белого твердого вещества. Твердое вещество собирают фильтрацией, промывают небольшим количеством гексана и сушат в вакууме с получением N-{1-[4-(циклопропилацетил)фенил]циклопропил}-2,2,2-трифторацетамида (0,915 г, 65%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,27 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,69 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,54 Гц, 2H), 2,90 (д, J=6,71 Гц, 2H), 1,29-1,41 (м, 3H), 0,96-1,09 (м, 1H), 0,44-0,53 (м, 2H), 0,11-0,17 (м, 2H).

Стадия 3. Изопропоксид титана (IV) (2,14 мл, 7,2 ммоль, 5 экв.) добавляют к раствору N-{1-[4-(циклопропилацетил)фенил]циклопропил}-2,2,2-трифторацетамида (0,45 г, 1,44 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (0,644 г, 3,45 ммоль, 2,4 экв.) в ТГФ (8 мл) и перемешивают при 60°C в течение ночи. Смесь охлаждают до комнатной температуры и добавляют MeOH (3 мл), затем порциями добавляют цианоборгидрид натрия (0,18 г, 2,88 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч, затем добавляют воду (15 мл) и MeOH (4 мл) и смесь перемешивают при кт в течение ночи. Смесь фильтруют для удаления твердого вещества и твердые вещества промывают MeOH и водой. Большую часть летучих веществ удаляют и остаток экстрагируют EtOAc (2x). Объединенные органические экстракты сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке, элюируя градиентом ДХМ/гексан/EtOAc от 300/300/0 до 300/300/100 с получением трет-бутил 4-[2-циклопропил-1-(4-{1-[(трифторацетил)амино]циклопропил} фенил)этил]пиперазин-1-карбоксилат в виде белой пены (0,46 г, 66%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=10,15 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,39 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,39 Гц, 2H), 3,42 (дд, J=5,72, 9,07 Гц, 1H), 3,16-3,31 (м, 4H), 2,22 (шс, 4H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,50-1,60 (м, 1H), 1,34 (с, 9H),

1,21-1,29 (м, 4H), 0,25-0,44 (м, 3H), -0,11-0,03 (м, 2H).

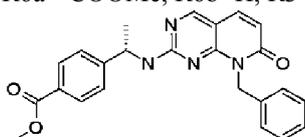
Стадия 4.

Водный КОН (2М, 8 мл) добавляют к раствору трет-бутил 4-[2-циклопропил-1-(4-{1-(трифторацетил)амино}циклопропил)фенил)этил]пиперазин-1-карбоксилата (0,46 г) в EtOH (15 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют насыщ. водный NaHCO₃ и разделяют с ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, с получением трет-бутил 4-{1-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]-2-циклопропилэтил}пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого вязкого масла (0,358 г, 97%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=7,23 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,24 Гц, 2H), 3,42 (дд, J=5,49, 9,00 Гц, 1H), 3,25 (д, J=4,27 Гц, 4H), 2,22 (шс, 5H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,55 (с, 1H), 1,33 (с, 9H), 0,85-0,97 (м, 4H), 0,34-0,45 (м, 1H), 0,25-0,32 (м, 2H), -0,02 (д, J=18,76 Гц, 2H).

Пример 1.

Метил 4-{(1S)-1-[(8-бензил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоат [(I), X=N, R2=бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] стадия 1а, соед. 1

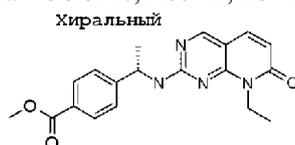


К раствору соединения 8-бензил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (100 мг, 0,32 ммоль) в АНН (2 мл) добавляют (S)-метил 4-(1-аминоэтил)бензоат (86 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (4 мл) и промывают водой (5 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (ДХМ/EtOAc 8/2) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой пены (100 мг, 76% выход).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,63 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,20 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,18 Гц, 2H), 7,75 (д, J=9,52 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,08-7,19 (м, 3H), 7,04 (д, J=5,61 Гц, 2H), 6,28 (д, J=9,52 Гц, 1H), 5,44 (д, J=14,04 Гц, 1H), 5,11 (д, J=14,40 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=7,00 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,96 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 415 [M+H]⁺ в.у. 6,21 мин.

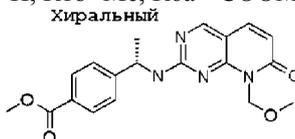
МСВР (ИЭР) расч. для C₂₄H₂₃N₄O₃ [M+H]⁺ 415,1765 найдено 415,177. Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

Метил 4-{(1S)-1-[(8-этил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоат [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 2



¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,59 (с, 1H), 8,49 (д, J=6,6 Гц, 1H), 7,85-7,94 (м, 2H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,08 (квин, J=6,9 Гц, 1H), 4,15 (дкв, J=12,7, 6,6 Гц, 1H), 3,90-4,06 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,49 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,87 (т, J=6,8 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 353 [M+H]⁺ в.у. 5,61 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₉H₂₁N₄O₃ [M+H]⁺ 353,1608 найдено 353,1602;

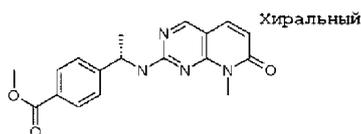
Метил 4-{(1S)-1-[[8-(метоксиметил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил}бензоат [(I), X=N, R2=метоксиметил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 3



¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,61 (с, 1H), 8,57 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,73 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,24 Гц, 2H), 6,23 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,50 (д, J=9,00 Гц, 1H), 5,36 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,14 (квин, J=7,09 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,49 (д, J=7,02 Гц, 3H).

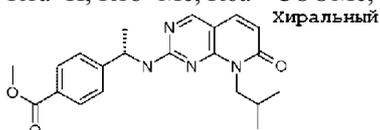
ЖХМС: m/z 369 [M+H]⁺ в.у. 5,24 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₁₉H₂₁N₄O₄ [M+H]⁺ 369,1558 найдено 369,1567;

Метил 4-{(1S)-1-[(8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоат [(I), X=N, R2=метил, A=Фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 4



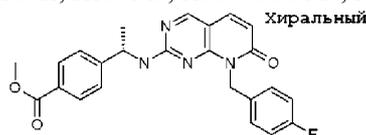
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,96(шс, 1H), 8,05 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,91 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,02 Гц, 2H), 6,68 (д, J=8,54 Гц, 1H), 5,25-5,46 (м, 1H), 3,92 (шс, 3H), 3,82 (с, 3H), 1,50 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,67 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,1452 найдено 339,1443;

Метил 4-[(1S)-1-{{[8-(2-метилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил}бензоат [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 5



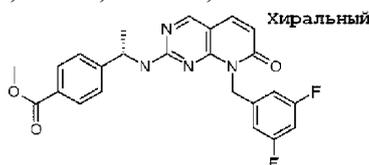
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=6,47 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,18 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=6,87 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=7,81, 12,08 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (дд, J=7,60, 12,00 Гц, 1H), 1,88 (тт, J=6,74, 13,64 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,08 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,57 (д, J=6,47 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 381 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,2 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,1921 найдено 381,1915;

Метил 4-[(1S)-1-{{[8-(4-фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил}бензоат [(I), X=N, R2=4-фторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 6



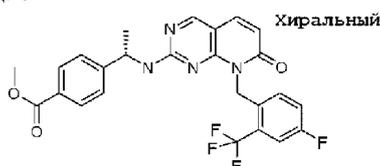
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=6,47 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,18 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=6,87 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=7,81, 12,08 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (дд, J=7,60, 12,00 Гц, 1H), 1,88 (тт, J=6,74, 13,64 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,08 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,57 (д, J=6,47 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,29 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433,1671 найдено 433,1685;

Метил 4-[(1S)-1-{{[8-(3,5-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил}бензоат [(I), X=N, R2=3,5-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 7



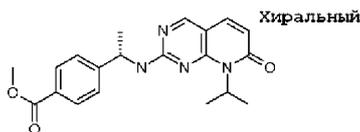
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=6,47 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,18 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=6,87 Гц, 1H), 3,92 (дд, J=7,81, 12,08 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,77 (дд, J=7,60, 12,00 Гц, 1H), 1,88 (тт, J=6,74, 13,64 Гц, 1H), 1,49 (д, J=7,08 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,57 (д, J=6,47 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,36 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451,1576 найдено 451,1584;

Метил-4-[(1S)-1-{{[8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил}бензоат [(I), X=N, R2=4-фтор-2-(трифторметил)бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 8



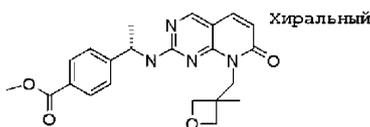
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,70 (с, 1H), 8,55 (д, J=6,71 Гц, 1H), 7,85 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=2,44, 9,15 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,11 (д, J=8,39 Гц, 2H), 7,05 (дт, J=2,29, 8,39 Гц, 1H), 6,24-6,35 (м, 2H), 5,49 (д, J=16,01 Гц, 1H), 5,30 (д, J=15,71 Гц, 1H), 4,80 (квин, J=7,02 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,31-1,47 (м, 3H). ЖХМС: m/z 501 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,65 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 501,1545 найдено 501,1541;

Метил 4-[(1S)-1-{{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил}бензоат [(I), X=N, R2=H3-пр, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 9



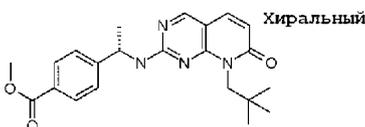
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,50-8,63 (м, 1H), 8,22-8,49 (м, 1H), 7,90 (д, J=8,39 Гц, 2H), 7,62 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,16 (д, J=8,85 Гц, 1H), 5,39-5,79 (м, 1H), 5,00-5,33 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 1,49 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,97-1,39 (м, 6H). ЖХМС: m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,98 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,1765 найдено 367,1757;

Метил 4-[(1S)-1-({8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]бензоат [(I), X=N, R2=7-оксо-8-(3-метилоксетан-3-ил), A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 10



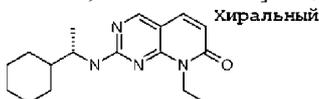
ЖХМС: m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,2 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,1871 найдено 409,1873;

Метил 4-[(1S)-1-({8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]бензоат [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 11



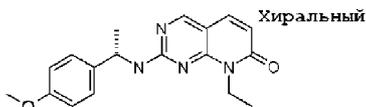
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,68 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,12 (т, J=6,79 Гц, 1H), 4,01-4,25 (м, 1H), 3,93 (д, J=12,51 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 1,48 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,42-1,00 (м, 9H). ЖХМС: m/z 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,44 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,2078 найдено 395,2077;

2-{{(1S)-1-Циклогексилэтил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=циклогексил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 12



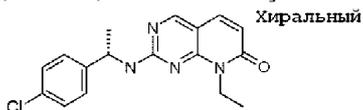
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,54 (с, 1H), 7,61-7,75 (м, 2H), 6,21 (д, J=9,28 Гц, 1H), 4,12-4,35 (м, 2H), 3,85-3,95 (м, 1H), 1,48-1,79 (м, 6H), 0,90-1,25 (м, 11H). ЖХМС: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,94 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 301,2023 найдено 301,2029;

8-Этил-2-{{(1S)-1-(4-метоксифенил)этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=Этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- метокси, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 13



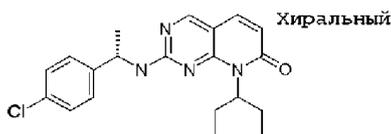
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,56 (с, 1H), 8,33 (д, J=7,45 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,28 Гц, 1H), 7,26-7,38 (м, 2H), 6,79-6,92 (м, 2H), 6,21 (д, J=9,40 Гц, 1H), 5,01 (квин, J=7,42 Гц, 1H), 4,15-4,34 (м, 1H), 4,02-4,15 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,46 (д, J=6,96 Гц, 3H), 1,02 (т, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,73 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325,1659 найдено 325,1663;

2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=Этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 14



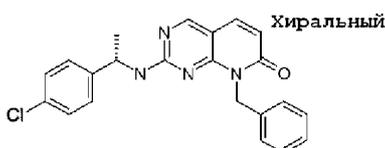
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,40 Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 2H), 6,22 (д, J=9,52 Гц, 1H), 4,87-5,14 (м, 2H), 4,14-4,26 (м, 1H), 3,99-4,07 (м, 1H), 1,47 (д, J=7,08 Гц, 3H), 0,94 (т, J=6,77 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,24 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1164 найдено 329,1167;

2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-(пентан-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пентан-3-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 15



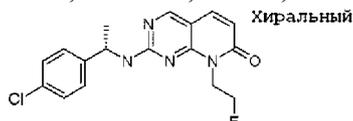
^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,89 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,67 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,67 Гц, 1H), 7,33-7,48 (м, 4H), 6,63 (д, J=8,54 Гц, 1H), 5,11-5,47 (м, 2H), 1,57-1,78 (м, 4H), 1,43-1,51 (м, 3H), 0,77-0,96 (м, 6H). ЖХМС: m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,78 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,1633 найдено 371,1642;

8-Бензил-2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 16



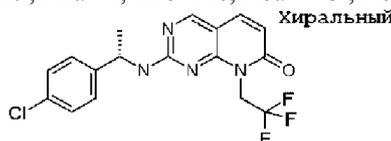
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,62 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,75 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 3H), 7,08 (д, J=6,10 Гц, 2H), 6,28 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,46 (д, J=14,18 Гц, 1H), 5,17 (д, J=14,03 Гц, 1H), 4,99-5,07 (м, 1H), 1,41 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,86 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,132 найдено 391,1324;

2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-фторэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 17



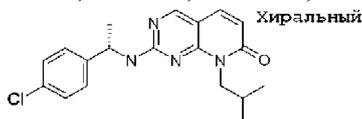
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,61 (с, 1H), 8,52 (д, J=6,86 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,38-7,43 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 2H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,96-5,04 (м, 1H), 4,26-4,75 (м 4H), 1,45 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClFN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 347,107 найдено 347,1069;

2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2,2-трифторэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 18



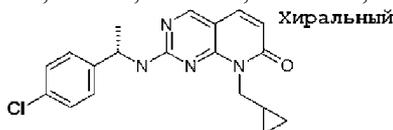
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,63 (м, 1H), 7,79 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,33-7,38 (м, 2H), 6,29 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,14-5,24 (м, 1H), 4,99-5,07 (м, 1H), 4,74-4,87 (м, 1H), 1,41-1,52 (м, 3H). ЖХМС: m/z 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,61 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,0881 найдено 383,0893;

2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 19



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,45 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,28 Гц, 1H), 7,27-7,46 (м, 4H), 6,23 (д, J=9,28 Гц, 1H), 5,01 (квин, J=6,87 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=7,51, 12,14 Гц, 1H), 3,68-3,89 (м, 1H), 1,92 (спт, J=6,60 Гц, 1H), 1,46 (д, J=7,08 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,59 Гц, 3H), 0,62 (д, J=6,59 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,86 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1477 найдено 357,148;

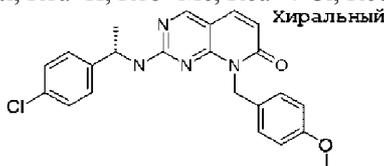
2-{{(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил}амино}-8-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=циклопропилметил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 20



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,46 (д, J=6,86 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,18-7,44 (м, 4H), 6,24 (д, J=9,15 Гц, 1H), 4,82-5,06 (м, 1H), 4,04 (дд, J=6,86, 12,66 Гц, 1H), 3,76-3,89 (м, 1H),

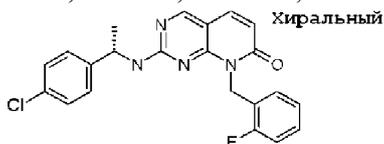
1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,89-1,03 (м, 1H), 0,24-0,35 (м, 4H). ЖХМС: m/z 355 [M+H]⁺ в.у. 6,67 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₁₉H₂₀ClN₄O [M+H]⁺ 355,132 найдено 357,1424;

2-{[(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил]амино}-8-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=4-метоксибензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 21



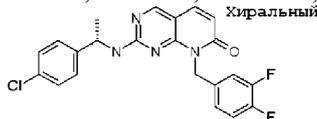
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,62 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,26-7,35 (м, 4H), 7,01 (д, J=8,39 Гц, 2H), 6,67 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,26 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,37 (д, J=13,88 Гц, 1H), 5,05-5,14 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 421 [M+H]⁺ в.у. 6,75 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₃H₂₂ClN₄O₂ [M+H]⁺ 421,1426 Найдено 357,1442;

2-{[(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил]амино}-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-фторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 22



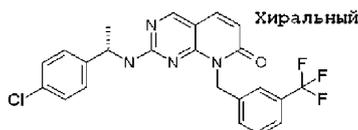
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,64 (с, 1H), 8,13-8,52 (м, 1H), 7,80 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,24-7,41 (м, 2H), 7,11-7,24 (м, 4H), 6,90-7,09 (м, 1H), 6,52-6,84 (м, 1H), 6,31 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,49 (д, J=15,10 Гц, 1H), 5,20-5,32 (м, 1H), 4,82-4,95 (м, 1H), 1,32-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 409 [M+H]⁺ в.у. 6,9 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₁₉ClFN₄O [M+H]⁺ 409,1226 Найдено 409,123;

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(3,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3,4-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 23



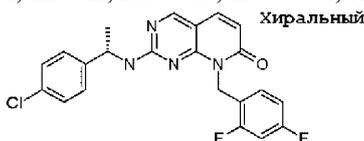
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56-8,70 (м, 1H), 8,52 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,76 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,32-7,44 (м, 1H), 7,13-7,30 (м, 4H), 6,97-7,08 (м, 1H), 6,71-6,87 (м, J=5,03 Гц, 1H), 6,28 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,34-5,50 (м, 1H), 4,88-5,28 (м, 2H), 1,38-1,51 (м, 3H). ЖХМС: m/z 427 [M+H]⁺ в.у. 6,9 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₁₈ClF₂N₄O [M+H]⁺ 427,1132 найдено 427,1137;

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-[3-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3-(трифторметил)бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 24



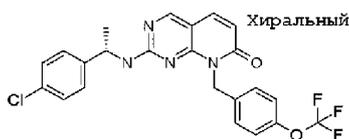
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56-8,72 (м, 1H), 8,31-8,53 (м, 1H), 7,70-7,80 (м, 1H), 7,51-7,66 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,21-7,28 (м, 3H), 7,17 (д, J=8,39 Гц, 2H), 6,30 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,58 (д, J=14,49 Гц, 1H), 5,22 (д, J=14,95 Гц, 1H), 4,89-5,05 (м, 1H), 1,32-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 459 [M+H]⁺ в.у. 7,34 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₁₉ClF₃N₄O [M+H]⁺ 459,1194 найдено 459,1192;

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,4-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 25



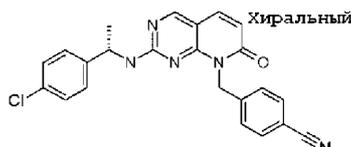
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57-8,73 (м, 1H), 8,49 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,79 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,31-7,42 (м, 1H), 7,13-7,28 (м, 4H), 6,53-7,00 (м, 2H), 6,30 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,42 (д, J=14,64 Гц, 1H), 5,20 (д, J=14,95 Гц, 1H), 4,80-4,99 (м, 1H), 1,33-1,47 (м, 3H). ЖХМС: m/z 427 [M+H]⁺ в.у. 6,97 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₁₈ClF₂N₄O [M+H]⁺ 427,1132 найдено 427,1136;

2-{[(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил]амино}-8-[4-(трифторметокси)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=4-(трифторметокси)бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 26



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57-8,68 (м, 1H), 8,27-8,54 (м, 1H), 7,64-7,80 (м, 1H), 7,33-7,48 (м, 1H), 7,30 (д, J =8,39 Гц, 2H), 7,21-7,25 (м, 2H), 7,08-7,19 (м, 3H), 6,28 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,40-5,55 (м, 1H), 4,99-5,28 (м, 2H), 1,38-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,46 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475,1143 найдено 475,114;

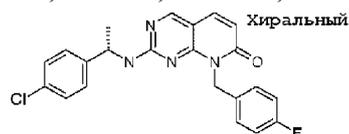
4- $\{[2-\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})\text{этил}]\text{амино}\}-7\text{-оксопиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-8(7H)-ил}\}\text{метил}\}$ бензонитрил [(I), X=N, R2=4-цианобензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 27



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,51 (д, J =7,32 Гц, 1H), 7,79 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,62 (д, J =8,08 Гц, 2H), 7,17-7,25 (м, 2H), 7,14 (д, J =7,63 Гц, 4H), 6,29 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,54 (д, J =15,10 Гц, 1H), 5,20 (д, J =15,10 Гц, 1H), 4,92 (квин, J =7,28 Гц, 1H), 1,38 (д, J =7,02 Гц, 3H).

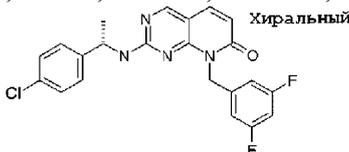
ЖХМС: m/z 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,4 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 416,1273 найдено 416,129;

2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})\text{этил}]\text{амино}\}-8-(4\text{-фторбензил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=4-фторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 28



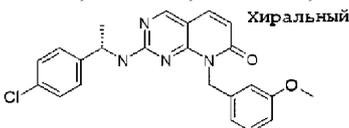
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,63 (с, 1H), 8,50 (д, J =7,47 Гц, 1H), 7,75 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,08 (дд, J =5,80, 7,93 Гц, 2H), 6,95 (т, J =8,85 Гц, 2H), 6,27 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,42 (д, J =14,34 Гц, 1H), 5,12 (д, J =14,18 Гц, 1H), 5,04 (квин, J =6,98 Гц, 1H), 1,43 (д, J =6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,4 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,1226 Найдено 409,1228;

2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})\text{этил}]\text{амино}\}-8-(3,5\text{-дифторбензил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=3,5-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 29



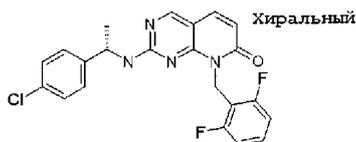
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,53 (д, J =7,78 Гц, 1H), 7,78 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,25 (д, J =8,24 Гц, 2H), 7,17 (д, J =8,39 Гц, 2H), 7,05 (тт, J =2,30, 9,50 Гц, 1H), 6,69 (д, J =6,71 Гц, 2H), 6,29 (д, J =9,46 Гц, 1H), 5,50 (д, J =14,79 Гц, 1H), 5,16 (д, J =15,10 Гц, 1H), 4,98 (квин, J =7,10 Гц, 1H), 1,39 (д, J =7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,99 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,1132 найдено 427,1139;

2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})\text{этил}]\text{амино}\}-8-(3\text{-метоксибензил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=3-метоксибензил A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 30



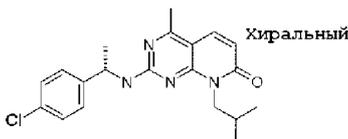
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,56-8,69 (м, 1H), 8,47 (д, J =7,78 Гц, 1H), 7,76 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,20 (д, J =8,24 Гц, 2H), 7,10 (т, J =7,85 Гц, 1H), 6,79 (дд, J =2,13, 7,93 Гц, 1H), 6,70 (шс, 1H), 6,61 (д, J =7,47 Гц, 1H), 6,29 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,45 (д, J =14,34, 1H), 5,16 (д, J =14,49 Гц, 1H), 4,96-5,07 (м, 1H), 3,64-3,73 (м, 3H), 1,37-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,79 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,1426 Найдено 421,1436;

2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})\text{этил}]\text{амино}\}-8-(2,6\text{-дифторбензил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 31



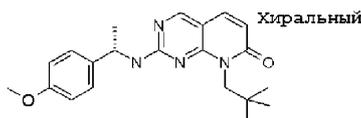
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,09-8,47 (м, J =8,08 Гц, 1H), 7,74 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,26-7,43 (м, 3H), 7,21 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,87-7,05 (м, 2H), 6,24 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,56 (д, J =14,95 Гц, 1H), 5,30 (д, J =14,95 Гц, 1H), 4,98-5,05 (м, 1H), 1,32-1,48 (м, 3H). ЖХМС: m/z 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,84 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427,1132 найдено 427,1135;

2-{[(1S)-1-(4-Хлорфенил)этил]амино}-4-метил-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=Me, R4=R5=H] соед. 32



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,36 (д, J =7,02 Гц, 1H), 7,87 (д, J =9,61 Гц, 1H), 7,28-7,43 (м, 4H), 6,20 (д, J =9,61 Гц, 1H), 4,98 (д, J =10,83 Гц, 1H), 3,96 (дд, J =7,40, 11,97 Гц, 1H), 3,79-3,87 (м, J =11,74 Гц, 1H), 1,79-1,97 (м, 1H), 1,43 (д, J =7,02 Гц, 3H), 1,23 (с, 3H), 0,73 (д, J =6,86 Гц, 3H), 0,60 (д, J =6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,11 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,1633 найдено 371,1633;

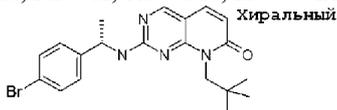
8-(2,2-Диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-MeO, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 33



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,52-8,57 (м, 1H), 8,32 (д, J =7,63 Гц, 1H), 7,67 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,29 (д, J =8,54 Гц, 2H), 6,86 (д, J =8,54 Гц, 2H), 6,22 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,01-5,36 (дкв, J =7,6, 6,90, Гц, 1H), 3,87-4,44 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,44 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,58-1,02 (м, 9H).

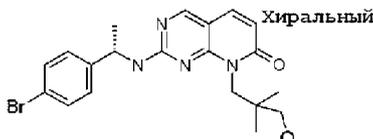
ЖХМС: m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,6 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,2129 найдено 367,2132;

2-{[(1S)-1-(4-Бромфенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Br, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 34



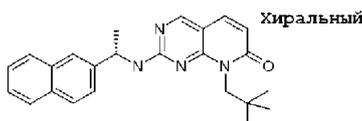
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,40 (д, J =7,47 Гц, 1H), 7,68 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,50 (д, J =8,40 Гц, 2H), 7,34 (д, J =8,39 Гц, 2H), 6,23 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,04 (квин, J =6,90 Гц, 1H), 3,96-4,25 (м, 2H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,75 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,21 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,1128 найдено 415,1135;

2-{[(1S)-1-(4-Бромфенил)этил]амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Br, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 35



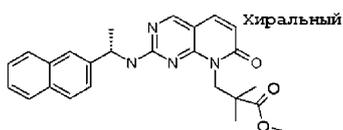
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,52-8,67 (м, 1H), 8,47 (д, J =7,63 Гц, 1H), 7,72 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,46-7,53 (м, 2H), 7,37 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,26 (д, J =9,15 Гц, 1H), 4,94-5,35 (м, J =6,94, 6,94 Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 4,01-4,28 (м, 2H), 3,06 (шс, 2H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,62 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,25 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431,1077 найдено 431,1085;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=2-нафталинил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 36



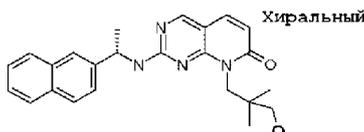
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,59 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,76-7,92 (м, 4H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=1,45, 8,46 Гц, 1H), 7,41-7,48 (м, 2H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,25 (квин, J=7,32 Гц, 1H), 3,90-4,36 (м, 2H), 1,56 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,50-1,04 (м, 9H). ЖХМС: m/z 387 [M+H]⁺ в.у. 7,27 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₇N₄O [M+H]⁺ 387,218 найдено 387,2178;

Метил 2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноат [(I), X=N, R2=метил-2,2-диметил-3-пропаноат, A=2-нафталинил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 37



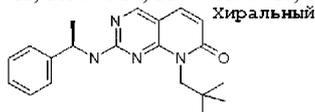
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,80-7,92 (м, 4H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=1,45, 8,46 Гц, 1H), 7,38-7,50 (м, 2H), 6,18 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,12-5,32 (м, J=7,17 Гц, 1H), 4,21-4,28 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 1,56 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,07-1,11 (м, 3H), 0,83 (с, 3H). ЖХМС: m/z 431 [M+H]⁺ в.у. 6,63 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₂₇N₄O₃ [M+H]⁺ 431,2078 найдено 431,2076;

8-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=2-нафталинил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 38



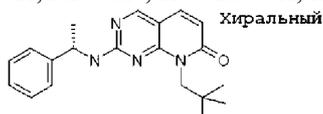
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,61 (с, 1H), 8,55 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,79-7,92 (м, 4H), 7,71 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,37-7,52 (м, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,08-5,47 (м, J=7,32, 7,32 Гц, 1H), 4,50-4,69 (м, 1H), 3,96-4,40 (м, 2H), 3,00-3,16 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 0,80-0,86 (м, 3H), 0,68-0,74 (м, 3H). ЖХМС: m/z 403 [M+H]⁺ в.у. 6,34 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₇N₄O₂ [M+H]⁺ 403,2129 найдено 403,214;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-{{(1R)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 39



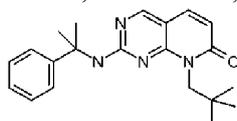
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,50-8,60 (м, 1H), 8,05-8,43 (м, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,26-7,33 (м, 2H), 7,15-7,22 (м, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,01-5,30 (м, 1H), 3,79-4,33 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,66-0,99 (м, 9H). ЖХМС: m/z 337 [M+H]⁺ в.у. 6,73 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₀H₂₅N₄O [M+H]⁺ 337,2023 найдено 337,2025;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 40



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,55 Гц, 2H), 7,16-7,21 (м, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,08 (т, J=7,09 Гц, 1H), 3,98-4,28 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,77 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 337 [M+H]⁺ в.у. 6,73 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₀H₂₅N₄O [M+H]⁺ 337,2023 найдено 337,2024;

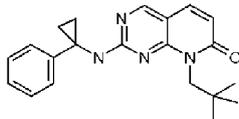
8-(2,2-Диметилпропил)-2-[(2-фенилпропан-2-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a= R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 41



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (шс, 1H), 8,15 (шс, 1H), 7,64 (д, J=8,85 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,71 Гц, 2H), 7,25 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,11-7,16 (м, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 3,73 (шс, 2H), 1,71 (с, 6H), 0,54

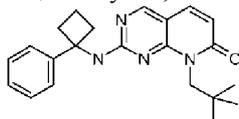
(шс, 9H). ЖХМС: m/z 351 $[M+H]^+$ в.у. 7,02 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{21}H_{27}N_4O$ $[M+H]^+$ 351,218 найдено 351,2176;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-1(1-фенилциклопропил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 42



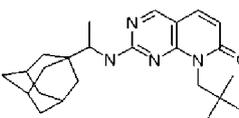
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,64 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,68-7,72 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,32 Гц, 2H), 7,16-7,19 (м, 2H), 7,06-7,13 (м, 1H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 3,87-4,29 (м, 2H), 1,23-1,38 (м, 2H), 0,90-0,95 (м, 2H), 0,61 (с, 9H). ЖХМС: m/z 349 $[M+H]^+$ в.у. 6,71 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{21}H_{25}N_4O$ $[M+H]^+$ 349,2023 найдено 349,2021;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-[(1-фенилциклобутил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a-R1b=циклобутил, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 43



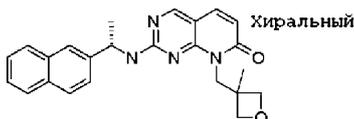
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,69 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,29 (т, J=8,01 Гц, 2H), 7,10-7,18 (м, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 3,88 (шс, 2H), 1,90-2,13 (м, 4H), 0,9-0,94 (м, 2H), 0,57 (с, 9H). ЖХМС: m/z 363 $[M+H]^+$ в.у. 7,16 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{22}H_{27}N_4O$ $[M+H]^+$ 363,218 найдено 363,2187;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-[[1-(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-1-ил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=адамантанол, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 44



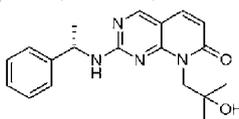
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53 (с, 1H), 7,57-7,72 (м, 1H), 7,17-7,56 (м, 1H), 6,07-6,29 (м, 1H), 4,20 (шс, 2H), 3,84-4,05 (м, 1H), 1,94 (шс, 3H), 1,39-1,71 (м, 12H), 1,05 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,86-0,96 (м, 9H). ЖХМС: m/z 395 $[M+H]^+$ в.у. 8,81 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{24}H_{34}N_4O$ $[M+H]^+$ 395,2806 Найдено 395,2813;

8-[(3-Метилноксепан-3-ил)метил]-2-[[1(S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(3-метилноксепан-3-ил)метил, A=2-нафталинил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 45



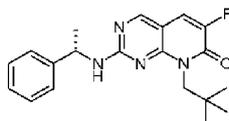
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,60 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,78-7,91 (м, 3H), 7,74 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,39-7,52 (м, 3H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,99-5,46 (м, J=6,63, Гц, 1H), 4,66-4,69 (м, 1H), 4,56 (д, J=5,80 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,10 Гц, 1H), 4,35 (д, J=5,80 Гц, 1H), 4,19-4,25 (м, 1H), 4,03-4,12 (м, 1H), 1,49-1,62 (м, 3H), 1,20-1,43 (м, 3H). ЖХМС: m/z 401 $[M+H]^+$ в.у. 6,0 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{24}H_{25}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 401,1972 найдено 401,1973;

8-(2-Гидрокси-2-метилпропил)-2-((S)-1-фенилэтиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2-гидрокси-2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 46



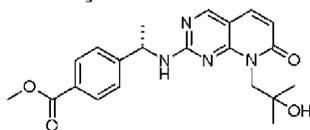
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,63 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,30 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,23-7,14 (м, 1H), 6,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,05 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,29 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,17 (д, J=13,3 Гц, 1H), 1,46 (д, J=7,3 Гц, 3H), 1,04 (с, 3H), 0,86 (шс, 3H). ЖХМС: m/z 339 $[M+H]^+$ @ в.у. 5,45 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{19}H_{22}N_4O_2$ $[M+H]^+$ 339,1816 Найдено 339,1812;

8-(2,2-Диметилпропил)-6-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=H, R5=F] соед. 47



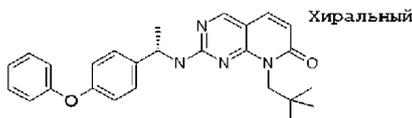
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1Н), 8,39 (д, J =7,3 Гц, 1Н), 7,69 (д, J =9,5 Гц, 1Н), 7,38 (д, J =7,5 Гц, 2Н), 7,30 (т, J =7,5 Гц, 2Н), 7,24-7,13 (м, 1Н), 5,06 (квин, J =6,9 Гц, 1Н), 5,31-4,95 (м, 1Н), 4,33-4,02 (м, 2Н), 1,46 (д, J =7,0 Гц, 3Н), 0,78 (шс, 9 Н). ЖХМС: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,10 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 355,1929 найдено 355,1926;

Метилловый эфир 4-{(S)-1-[8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензойной кислоты [(I), X=N, R2=2-Гидрокси-2-метилпропил, A=Фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-COOMe, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 48



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,64 (с, 1Н), 8,57 (д, J =7,2 Гц, 1Н), 7,95-7,86 (м, 2Н), 7,74 (д, J =9,2 Гц, 1Н), 7,54 (д, J =7,9 Гц, 2Н), 6,28 (д, J =9,3 Гц, 1Н), 5,11 (квин, J =6,9 Гц, 1Н), 4,55 (с, 1Н), 4,25 (д, J =13,1 Гц, 1Н), 4,11 (д, J =13,1 Гц, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 1,48 (д, J =7,0 Гц, 3Н), 1,01 (с, 3Н), 0,83 (шс, 3Н). ЖХМС: m/z 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,32 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397,1871 найдено 397,1868;

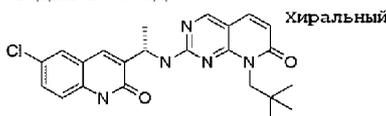
8-(2,2-Диметилпропил)-2-[[1(S)-1-(4-феноксифенил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-фенокси, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 49



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1Н), 8,38 (д, J =7,47 Гц, 1Н), 7,68 (д, J =9,30 Гц, 1Н), 7,33-7,41 (м, 4Н), 7,10 (т, J =7,32 Гц, 1Н), 6,95 (т, J =7,78 Гц, 4Н), 6,24 (д, J =9,30 Гц, 1Н), 5,91 (м, 1Н), 4,00-4,10 (м, 2Н), 1,47 (д, J =7,02 Гц, 3Н), 0,90-0,94 (м, 6Н), 0,74-0,81 (м, 3Н). ЖХМС: m/z 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,66 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,2285 найдено 429,2289.

Пример 2.

Получение 2-[[1(S)-1-(6-хлор-2-оксохинолин-3-ил)этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=2-оксохинолин-3-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=6-хлор, R6b=H, R3=R4=R5=H] стадия 1a соед. 50

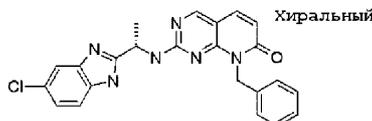


К раствору соединения 8-(2,2-диметилпропил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (50 мг, 0,17 ммоль) в АЦН (1 мл) и ДИПЭА (123 мкл, 0,68 мМ) добавляют гидроксид 3-[(1S)-1-аминоэтил]-6-хлорхинолин-2(1H)-она (полученный, как описано в WO 2016171755) (65 мг, 0,255 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc (4 мл) и промывают водой (5 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (5 мл). Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (ДХМ/EtOAc/EtOH 7/2/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества (44 мг, 60% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =12,05 (с, 1Н), 8,61 (с, 1Н), 8,35 (д, J =7,17 Гц, 1Н), 7,61-7,75 (м, 3Н), 7,46 (дд, J =8,77, 2,21, Гц, 1Н), 7,30 (д, J =8,85 Гц, 1Н), 6,23 (д, J =9,30 Гц, 1Н), 5,26 (квин, J =6,94 Гц, 1Н), 3,82-4,42 (м, 2Н), 1,43 (д, J =6,86 Гц, 3Н), 0,52-1,02 (м, 9Н). ЖХМС: m/z 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,88 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438,1692 найдено 438,1692.

Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

8-Бензил-2-[[1(S)-1-(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=бензил, A=1H-бензимидазол-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=5-хлор, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 51

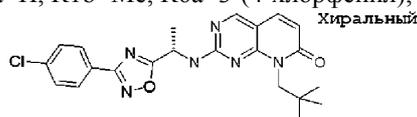


^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =12,09-12,60 (м, 1Н), 8,59-8,74 (м, 1Н), 8,40 (д, J =7,32 Гц, 1Н), 7,78 (д, J =9,46 Гц, 1Н), 7,58 (с, 1Н), 7,54 (д, J =8,54 Гц, 1Н), 7,12-7,18 (м, 1Н), 7,09 (д, J =7,32 Гц, 2Н), 6,86-7,05

(м, 3H), 6,31 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,28-5,51 (м, 2H), 5,08-5,16 (м, 1H), 1,55-1,65 (м, 3H). ЖХМС: m/z 431 [M+H]⁺ в.у. 5,57 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₃H₂₀ClN₆O [M+H]⁺ 431,1382 найдено 431,139;

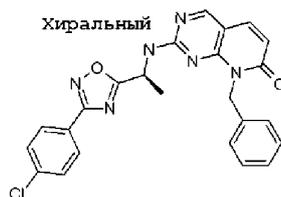
2-((1S)-1-[3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил)амино)-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил,

A=1,2,4-оксадиазол-5-ил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=3-(4-хлорфенил), R_{6b}=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 52



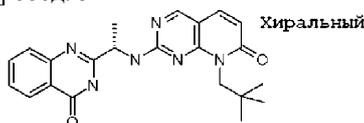
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,51-8,71 (м, 2H), 7,93-8,01 (м, 2H), 7,74 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,30 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,31-5,59 (м, J=7,17 Гц, 1H), 3,85-4,35 (м, 3H), 1,69 (д, J=7,17 Гц, 3H), 1,59 (м, 9H). ЖХМС: m/z 439 [M+H]⁺ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₂₄ClN₆O₂ [M+H]⁺ 439,1644 найдено 439,164;

8-Бензил-2-((1S)-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R₂=бензил, A=1,2,4-оксадиазол-5-ил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=3-(4-хлорфенил), R_{6b}=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 53



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,72 (с, 1H), 8,69 (д, J=6,84 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,54 Гц, 2H), 7,81 (д, J=9,28 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,96-7,17 (м, 5H), 6,35 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,39 (квин, J=7,00 Гц, 1H), 5,36 (д, J=13,79 Гц, 1H), 5,15 (д, J=14,28 Гц, 1H), 1,63 (д, J=7,08 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 459 [M+H]⁺ в.у. 6,97 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₀ClN₆O₂ [M+H]⁺+459,1331 найдено 459,1336;

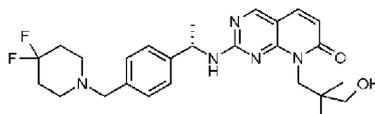
8-(2,2-Диметилпропил)-2-(((1S)-1-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 54



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,37 (шс, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,00-8,12 (м, 2H), 7,64-7,79 (м, 2H), 7,56 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,91 (т, J=6,79 Гц, 1H), 3,90-4,07 (м, 1H), 1,56 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,70 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 405 [M+H]⁺ в.у. 5,17 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₂₅N₆O₂ [M+H]⁺ 405,2034 найдено 405,2041.

Пример 3.

Стадия 8: 2-((S)-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино)-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R₂=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CH₂NR₇R₈, R_{6b}=H, R₇-R₈=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R₃=R₄=R₅=H] стадия 1a, соед. 55

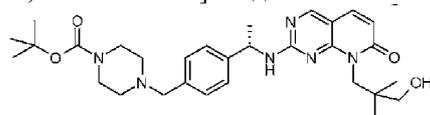


(S)-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламин (полученный, как описано в WO₂017019429) 13,5 мг, 0,053 ммоль) растворяют в ДМСО (0,5 мл). К этому раствору затем последовательно добавляют 8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-метансульфонил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (15 мг, 0,048 ммоль), CsF (8,0 мг, 0,053 ммоль) и ДИПЭА (0,01 мл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают при 75°C в течение 4 ч и затем нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь медленно выливают над холодной водой/насыщенным раствором хлорида натрия. Выпавшие в осадок твердые вещества фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме. Полученное высушенное твердое вещество (16,1 мг, 69% выход) берут дальше без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,25 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,11 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 4,56 (шс, 1H), 4,35-3,88 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,04 (шс, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,91 (т, J=13,3 Гц, 4H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,04-0,31 (м, 6H). ЖХМС: m/z 486 [M+H]⁺ @ в.у. 6,22 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₄F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 486,2675 найдено 486,2670.

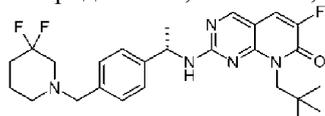
Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

трет-Бутиловый эфир 4-(4-((S)-1-[8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] соед. 56



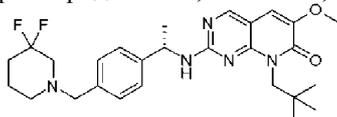
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,25 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,11 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 4,57 (шс, 1H), 4,37-3,89 (м, 2H), 3,41 (с, 2H), 3,27 (шс, 4H), 3,04 (шс, 2H), 2,26 (шс, 4H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H), 0,70 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 551 [M+H]⁺ @ в.у. 6,42 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₄₃N₆O₄ [M+H]⁺ 551,3341 найдено 551,3344;

2-((S)-1-[4-(3,3-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-фтор-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=H, R5=F] соед. 57



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,58 (с, 1H), 8,37 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,26-7,11 (м, 2H), 5,04 (квин, J=7,0 Гц, 1H), 4,39-3,88 (м, 2H), 3,59-3,44 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 2,36 (шс, 2H), 1,83 (квд, J=7,0, 13,5 Гц, 2H), 1,62 (квин, J=5,9 Гц, 2H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,72 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 488 [M+H]⁺ @ в.у. 7,55 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₃F₃N₅O [M+H]⁺ 488,2632 найдено 488,2637;

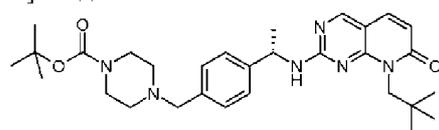
2-((S)-1-[4-(3,3-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-метокси-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=H, R5=OMe] соед. 58



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,50 (шс, 1H), 8,01 (шс, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,20 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,07 (с, 1H), 5,01 (шс, 1H), 4,38-3,95 (м, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,50 (д, J=2,0 Гц, 2H), 2,57-2,43 (м, 4H), 1,90-1,76 (м, 2H), 1,67-1,57 (м, 2H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,70 (шс, 9H).

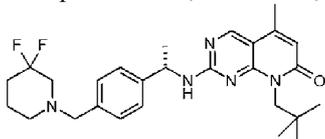
ЖХМС: m/z 500 [M+H]⁺ @ в.у. 7,21 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₆F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 500,2832 найдено 500,2827;

трет-Бутиловый эфир 4-(4-((S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}-бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] соед. 59



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,0 Гц, 1H), 4,34-3,89 (м, 2H), 3,42 (с, 2H), 3,27 (шс, 4H), 2,26 (шс, 4H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H), 0,73 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 535 [M+H]⁺ @ в.у. 7,43 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₄₃N₆O₃ [M+H]⁺ 535,3391 найдено 535,3387;

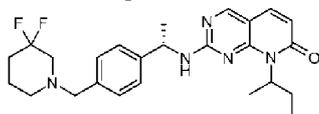
2-((S)-1-[4-(3,3-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-5-метил-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R5=H, R4=Me] соед. 60



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,64 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,05 (квин, J=7,0 Гц, 1H), 4,27-3,86 (м, 4H), 3,56-3,44 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,84 (тт, J=6,9, 13,6 Гц, 2H), 1,61 (квин, J=5,9 Гц, 2H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,01-0,47 (м, 9H).

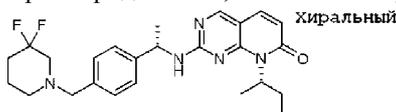
ЖХМС: m/z 484 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,48 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{36}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 484,2883 найдено 484,2874;

8-(Бутан-2-ил)-2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-бутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 61



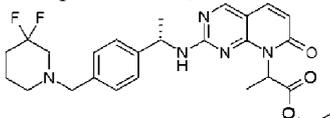
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (шс, 1H), 8,08-8,43 (м, 1H), 7,58-7,73 (м, 1H), 7,30 (шс, 2H), 7,16-7,25 (м, 2H), 6,17 (шс, 1H), 4,83-5,46 (м, 2H), 3,44-3,55 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,30-2,41 (м, 2H), 1,74-1,93 (м, J=6,79, 13,46, 13,46 Гц, 2H), 1,56-1,71 (м, 2H), 1,38-1,56 (м, 8H), 0,30-1,21 (м, 3H). ЖХМС: m/z 456 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,04 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{25}H_{32}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 456,257 найдено 456,2567;

8-[(2S)-Бутан-2-ил]-2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-(2S)-бутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 62



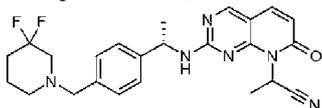
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (шс, 1H), 8,08-8,43 (м, 1H), 7,58-7,73 (м, 1H), 7,30 (шс, 2H), 7,16-7,25 (м, 2H), 6,17 (шс, 1H), 4,83-5,46 (м, 2H), 3,44-3,55 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,30-2,41 (м, 2H), 1,74-1,93 (м, J=6,79, 13,46, 13,46 Гц, 2H), 1,56-1,71 (м, 2H), 1,38-1,56 (м, 8H), 0,30-1,21 (м, 3H). ЖХМС: m/z 456 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{25}H_{32}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 456,257 найдено 456,2574;

Этил 2-[2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноат [(I), X=N, R2=этил-2-пропаноат, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 63



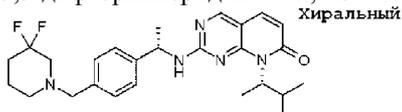
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,59-8,65 (м, 1H), 8,45-8,57 (м, 1H), 7,73 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,36, 7,93 Гц, 2H), 7,16-7,26 (м, 2H), 6,24 (д, J=13,95 Гц, 1H), 5,66-5,90 (м, 1H), 4,89-5,13 (м, 1H), 3,96-4,06 (м, 2H), 3,46-3,56 (м, 4H), 2,32-2,39 (м, 2H), 1,77-1,92 (м, 2H), 1,61 (шс, 2H), 1,38-1,54 (м, 3H), 1,17 (д, J=7,17 Гц, 3H), 1,03 (т, J=7,09 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 500 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,6 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{32}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ 500,2468 найдено 500,2463;

2-[2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаннитрил [(I), X=N, R2=2-пропаннитрил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 64



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60-8,73 (м, 2H), 7,72-7,80 (м, 1H), 7,42 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,17-7,28 (м, 2H), 6,23-6,53 (м, 2H), 5,08-5,34 (м, 1H), 3,44-3,55 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,31-2,38 (м, 2H), 1,77-1,88 (м, 2H), 1,56-1,63 (м, 2H), 1,46-1,51 (м, 6H). ЖХМС: m/z 453 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,24 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{24}H_{27}F_2N_6O$ $[M+H]^+$ 453,2209 найдено 453,2198;

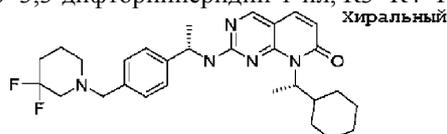
2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 65



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,54-8,59 (м, 1H), 8,33-8,40 (м, 1H), 7,62-7,66 (д, J=10,8 Гц, 1H), 7,19-7,38 (м, 4H), 6,09- 6,23 (м, 1H), 4,97-5,09 (м, 1H), 4,76-4,86 (м, 1H), 3,50 (шс, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,44-1,53 (м, 3H), 0,99-1,10 (м, 3H), 0,61-0,77 (м, 3H), 0,06-0,1 (д, J=6,1 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 470 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,22 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{34}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 470,2726 найдено 470,2721;

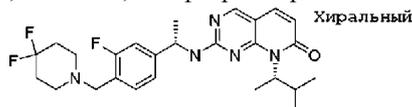
8-[(1S)-1-Циклогексилэтил]-2-[[[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-(1S)-1-циклогексилэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me,

R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 66



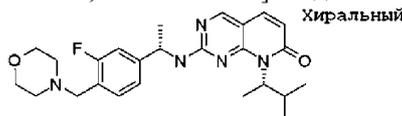
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,53-8,59 (м, 1H), 8,35-8,40 (м, 1H), 7,62-7,66 (м, 1H), 7,19-7,38 (м, 4H), 6,08-6,23 (м, 1H), 5,10-5,21 (м, 1H), 4,79-4,97 (м, 1H), 3,47-3,54 (м, 4H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,32-2,39 (м, 2H), 1,74-2,06 (м, 4H), 1,43-1,66 (м, 5H), 0,66-1,44 (м, 9H), 0,42-0,52 (м, 1H). ЖХМС: m/z 510 [M+H]⁺ @ в.у. 7,90 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₈F₂N₅O [M+H]⁺ 510,3039 найдено 510,3040;

2-({(1S)-1-[4-((4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-[(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 67



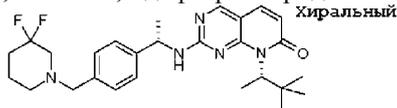
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d) δ=8,53-8,61 (м, 1H), 8,34-8,42 (м, 1H), 7,62-7,68 (м, 1H), 7,32 (дд, J=7,63 Гц, 1H), 7,06-7,24 (м, 2H), 6,10-6,24 (м, 1H), 4,95-5,05 (м, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 3,54 (шс, 2H), 2,43-2,48 (м, 4H), 1,85-1,97 (м, 5H), 1,44-1,51 (м, 3H), 1,0-1,08 (м, 3H), 0,59-0,76 (м, 3H), 0,06-0,1 (д, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 488 [M+H]⁺ в.у. 7,16 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆N₃₃F₃N₅O [M+H]⁺ 488,2632 найдено 488,2639;

2-({(1S)-1-[3-Фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-[(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=морфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 68



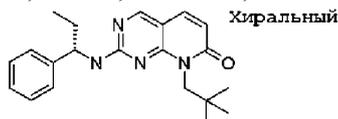
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,54-8,61 (м, 1H), 8,33-8,42 (м, 1H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,31 (дд, J=7,63 Гц, 1H), 7,05-7,21 (м, 2H), 6,10-6,25 (м, 1H), 4,94-5,05 (м, 1H), 4,75-4,86 (м, 1H), 3,52 (шс, 4H), 3,44 (шс, 2H), 2,33 (шс, 4H), 1,92-1,97 (м, 1H), 1,43-1,51 (м, 3H), 1,0-1,08 (м, 3H), 0,54-0,76 (м, 3H), 0,05-0,1 (д, J=6,71 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 454 [M+H]⁺ в.у. 6,07 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₃₃N₅O₂ [M+H]⁺ 454,2613 найдено 454,2612;

2-({(1S)-1-[4-((3,3-Дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил]этил}амино)-8-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 69



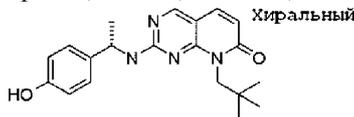
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,54 (с, 1H), 8,38 (д, J=6,56 Гц, 1H), 7,61 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,21 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,10 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,41 (кв, J=7,02 Гц, 1H), 4,90 (квин, J=6,86 Гц, 1H), 3,45-3,56 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,33-2,40 (м, 2H), 1,78-1,90 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,86 Гц, 3H), 1,15-1,22 (м, 3H), 0,98 (с, 9H). ЖХМС: m/z 484 [M+H]⁺ @ в.у. 7,64 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₆F₂N₅O [M+H]⁺ 484,2883 найдено 484,2876;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-({(1S)-1-фенилпропил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=этил, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 70



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,37 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,17 Гц, 2H), 7,30 (т, J=7,55 Гц, 2H), 7,14-7,25 (м, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,76-5,09 (м, 1H), 3,96-4,32 (м, 2H), 1,65-1,93 (м, 2H), 0,85-0,98 (м, 3H), 0,80 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 351 [M+H]⁺ в.у. 7,16 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₁H₂₇N₄O [M+H]⁺ 351,2180 найдено 351,2180.

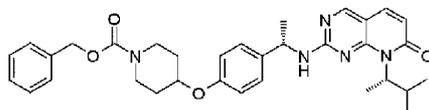
8-(2,2-Диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=OH, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 145



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,21 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,67 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,88-5,26 (м, 1H), 4,05-4,30 (м, 2H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,82 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 353 [M+H] $^+$ @ в.у. 5,78 мин

МСВР (ИЭР) расч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 353,1972 найдено 353,1976

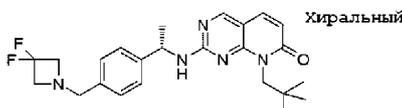
Бензиловый эфир 4-(4-((S)-1-[8-((S)-1,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил)феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=-(S)-1,2-диметилпропил), A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-O-R7, R6b=H, R7=бензиловый эфир 4-пиперидин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] соед. 146



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,50-8,62 (м, 1H), 8,23-8,37 (м, 1H), 7,64 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,15-7,42 (м, 7H), 6,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,04-6,29 (м, 1H), 4,77-5,33 (м, 4H), 4,51 (спт, J=4,0 Гц, 1H), 3,68 (шс, 2H), 3,26 (шс, 2H), 1,40-2,11 (м, 8H), 0,13-1,19 (м, 9H). ЖХМС: m/z 570 [M+H] $^+$ @ в.у. 7,59 мин

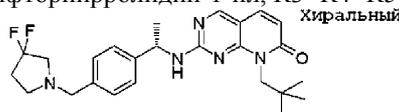
МСВР (ИЭР) расч. для $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_4$ [M+H] $^+$ 570,3075 найдено 570,3100

2-[[1(S)-1-{4-[(3,3-Дифторазетидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=-(3,3-дифторазетидин-1-ил, R3=R4=R5=H)] соед. 147



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=7,17 Гц, 1H), 3,93-4,32 (м, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,54 (т, J=12,43 Гц, 4H), 1,45 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,76 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 442 [M+H] $^+$ @ в.у. 6,77 мин. МСВР (ИЭР) расч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 442,2413 найдено 442,2423.

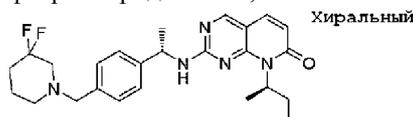
2-[[1(S)-1-{4-[(3,3-Дифторпирролидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=-(3,3-дифторпирролидин-1-ил, R3=R4=R5=H)] соед. 148



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,21 Гц, 1H), 3,87-4,34 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,72-2,88 (м, 2H), 2,64 (д, J=6,41 Гц, 2H), 2,13-2,29 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,73 (шс, 9H).

ЖХМС: m/z 456 [M+H] $^+$ @ в.у. 7,13 мин. МСВР (ИЭР) расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 456,257 найдено 456,2582.

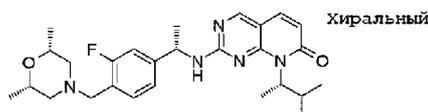
8-[(2R)-Бутан-2-ил]-2-[[1(S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-(2R)-бутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=-(3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H)] соед. 149



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,21 Гц, 1H), 3,87-4,34 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,72-2,88 (м, 2H), 2,64 (д, J=6,41 Гц, 2H), 2,13-2,29 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,73 (шс, 9H).

ЖХМС: m/z 456 [M+H] $^+$ @ в.у. 7,02 мин. МСВР (ИЭР) расч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 456,257 найдено 456,2568.

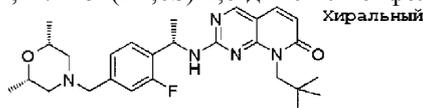
2-[[1(S)-1-{4-[[2(R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил]-3-фторфенил}этил]амино]-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=-(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=F, R7-R8=(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 150



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 8,60 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,30 (т,

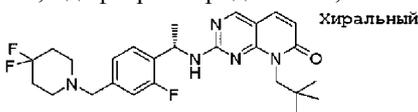
$J=7,47$ Гц, 1H), 7,05-7,21 (м, 2H), 6,22 (д, $J=9,60$ Гц, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 4,76-4,85 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 2,59-2,67 (м, 4H), 1,59-1,68 (м, 1H), 1,48 (м, 3H), 0,95-1,08 (м, 9H), 0,73 (д, $J=6,25$ Гц, 3H), 0,08 (д, $J=6,25$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 482 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,77 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{37}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 482,2926 Найдено 482,2931.

2-{[(1S)-1-(4-{{(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил}метил}-2-фторфенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 151



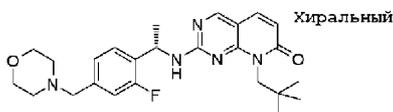
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,44 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=8,01$ Гц, 1H), 7,08 (д, $J=11,13$ Гц, 1H), 7,04 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,33 (квин, $J=6,98$ Гц, 1H), 3,86-4,35 (м, 2H), 3,47-3,63 (м, 2H), 3,37-3,45 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 2H), 1,54-1,71 (м, 2H), 1,45 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,99 (д, $J=6,25$ Гц, 6H), 0,70 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 482 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,08 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{37}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 482,2926 Найдено 482,2931.

2-{[(1S)-1-(4-{{(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил}-2-фторфенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=2-F, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 152



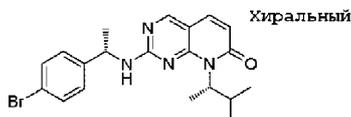
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,35 (т, $J=7,85$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=11,44$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=0,92, 7,93$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,35 (квин, $J=7,05$ Гц, 1H), 3,92-4,34 (м, 2H), 3,50 (д, $J=2,14$ Гц, 2H), 2,44 (шс, 4H), 1,82-2,02 (м, 4H), 1,45 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,71 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 488 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,43 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{33}F_3N_5O$ $[M+H]^+$ 488,2632 найдено 488,2637.

8-(2,2-Диметилпропил)-2-({(1S)-1-[2-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]-пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=2-F, R7-R8=морфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 153



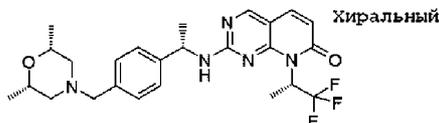
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,45 (д, $J=7,63$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,93$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=11,29$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J=1,07, 7,93$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,35 (квин, $J=7,02$ Гц, 1H), 3,86-4,33 (м, 2H), 3,54 (т, $J=4,35$ Гц, 4H), 3,37-3,45 (м, 2H), 2,31 (шс, 4H), 1,45 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,72 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 454 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,33 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{25}H_{33}FN_5O_2$ $[M+H]^+$ 454,2613 найдено 454,2603.

2-{[(1S)-1-(4-Бромфенил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=Br, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 163



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,60$ (с, 1H), 8,34 (д, $J=7,44$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,41$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=8,41$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 4,88-4,98 (м, 1H), 4,73-4,85 (м, 1H), 1,66-1,75 (м, 1H), 1,46 (д, $J=7,12$ Гц, 3H), 1,10 (д, $J=6,71$ Гц, 3H), 0,71 (д, $J=6,41$ Гц, 3H), 0,08 (д, $J=6,71$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 415 $[M+H]^+$ @ в.у. 7,14 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{20}H_{24}BrN_4O$ $[M+H]^+$ 415,1128 найдено 415,1143.

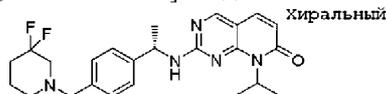
2-{[(1S)-1-(4-{{(2R,6S)-2,6-Диметилморфолин-4-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 164



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,63$ (м, 2H), 7,72 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,20-7,31 (м, 4H), 6,18 (д,

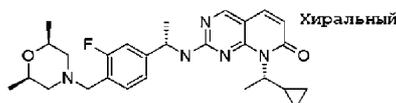
$J=9,45$ Гц, 1H), 6,01-6,10 (м, 1H), 4,79 (квин, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,48-3,51 (м, 2H), 3,37-3,45 (м, 2H), 2,57-2,71 (м, 2H), 1,87 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 1,56-1,71 (м, 3H), 1,46 (д, $J=6,86$ Гц, 3H), 0,95-1,05 (м, 6H). ЖХМС: m/z 490 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,35 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{25}H_{37}F_3N_5O_2$ $[M+H]^+$ 490,2425 найдено 490,2415.

2-{{(1S)-1-{4-[(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR₇R₈, R6b=, R7-R8=(3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 170



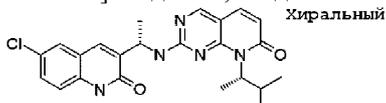
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,56$ (шс, 1H), 8,36 (д, $J=6,71$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 7,21 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,15 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 5,44-5,56 (шс, 1H), 4,99 (м, 2H), 3,49 (шс, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,31-2,35 (м, 2H), 1,74-1,93 (м, $J=6,79$, 13,46, 13,46 Гц, 2H), 1,56-1,71 (м, 2H), 1,38-1,56 (м, 9H). ЖХМС: m/z 442 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,77 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{24}H_{30}F_2N_5O$ $[M+H]^+$ 442,2413 найдено 442,2418.

8-[(1S)-1-Циклопропилэтил]-2-{{(1S)-1-(4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил)-3-фторфенил}этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(1S)-1-циклопропилэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR₇R₈, R6b=, R7-R8=(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 171



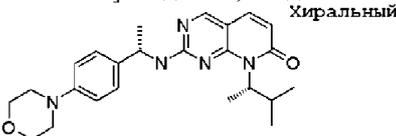
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,53$ -8,59 (шс, 1H), 8,34-8,41 (шс, 1H), 7,65 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,19-7,33 (м, 4H), 6,14 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,89-5,00 (шм, 1H), 4,54 (шм, 1H), 3,52 (шс, 2H), 3,37 (с, 2H), 2,57-2,67 (м, 4H), 1,80 (м, 1H) 1,41-1,61 (м, 6H), 0,97 (м, 6H), 0,25-0,64 (м, 4H). ЖХМС: m/z 462 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,26 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{36}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 462,2864 найдено 462,2872.

2-{{(1S)-1-(6-Хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=2-оксо-хинолин-3-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=6-хлор, R6b=H, R3=R4=R5=H] стадия 1a, соед. 172



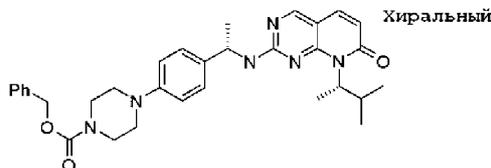
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=12,04$ (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,27 (д, $J=5,95$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=1,98$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,46 (дд, $J=2,21$, 8,62 Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,85$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 4,93-5,08 (м, 1H), 4,71 (кв, $J=6,86$ Гц, 1H), 1,84-1,93 (м, 1H), 1,47 (д, $J=6,86$ Гц, 3H), 1,41 (д, $J=6,86$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,71$ Гц, 3H), 0,61 (д, $J=6,41$ Гц, 3H). -0,24 (д, $J=6,71$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 438 $[M+H]^+$ в.у. 5,68 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{23}H_{24}ClN_5O_2$ $[M+H]^+$ 438,1692 найдено 438,1685.

8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]этил)амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR₇R₈, R6b=H, R7-R8=морфолин-4-ил R3=R4=R5=H] стадия 1a, соед. 173



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,56$ (с, 1H), 8,24 (д, $J=7,02$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,23 (д, $J=8,69$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,69$ Гц, 1H), 6,87 (д, $J=8,69$ Гц, 2H), 6,19 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 4,78-5,15 (шм, 2H), 3,71 (м, 4H), 3,02 (м, 4H), 1,41-1,52 (м, 4H), 0,98-1,22 (м, 3H), 0,61-0,80 (м, 3H), 0,12-0,17 (м, 3H). ЖХМС: m/z 422 $[M+H]^+$ в.у. 6,3 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{24}H_{31}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 422,2551 найдено 422,2545.

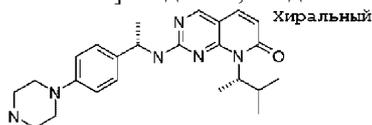
Бензил-4-{4-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]фенил}пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR₇R₈, R6b=H, R7-R8=бензилпиперазин-1-карбоксилат, R3=R4=R5=H] стадия 1a, соед. 174



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,55$ (шс, 1H), 8,24 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,28-7,42 (м, 5H), 7,23 (д, $J=8,69$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=8,69$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=8,69$ Гц, 2H), 6,20 (д, $J=9,30$ Гц, 1H),

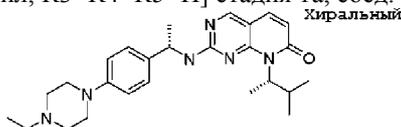
5,09 (с, 2H), 4,77-4,97 (шм, 2H), 3,51 (шс, 4H), 3,04 (шс, 4H), 1,41-1,52 (м, 4H), 1,16-1,21 (шм, 3H), 0,55-0,75 (м, 3H), 0,13 (д, J=6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 555 [M+H]⁺ в.у. 7,38 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₂H₃₉N₆O₃ [M+H]⁺ 555,3078 найдено 555,3092.

8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR7R8, R6b=H, R7-R8=пиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] стадия 1а, соед. 176



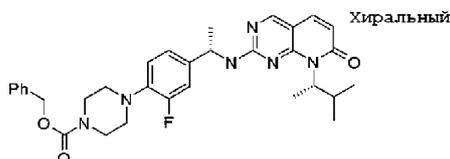
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,24 (м, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,11-7,26 (м, 2H), 6,9 (д, J=8,69 Гц, 2H), 6,19 (м, 1H), 4,78-5,15 (шм, 2H), 3,21 (м, 4H), 3,14 (м, 4H), 1,41-1,52 (м, 4H), 0,98-1,22 (м, 3H), 0,61-0,80 (м, 3H), 0,12-0,17 (м, 3H). ЖХМС: m/z 421 [M+H]⁺ в.у. 4,98 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₃₃N₆O [M+H]⁺ 421,2711 найдено 421,2714.

2-((1S)-1-[4-(4-Этилпиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-этилпиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] стадия 1а, соед. 177



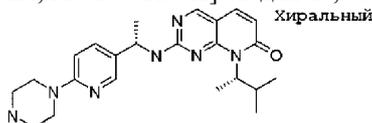
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (шс, 1H), 8,25 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,54 Гц, 1H), 6,85 (д, J=8,54 Гц, 2H), 6,19 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,75-5,19 (м, 2H), 3,05 (шс, 4H), 2,46 (шс, 4H), 2,34 (кв, J=7,10 Гц, 2H), 1,41-1,52 (м, 4H), 1,03-1,22 (м, 3H), 1,01 (т, J=7,17 Гц, 3H), 0,61-0,79 (м, 3H), 0,14 (д, J=6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 449 [M+H]⁺ в.у. 5,25 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₇N₆O [M+H]⁺ 449,3024 найдено 449,3021.

Бензил 4-{2-фтор-4-[(1S)-1-((8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино)этил]фенил}пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR7R8, R6b=F, R7-R8=бензилпиперазин-1-карбоксилат, R3=R4=R5=H] стадия 1а, соед. 178



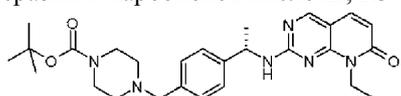
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,59 (с, 1H), (8,29 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=3,97, 9,00 Гц, 1H), 7,27-7,42 (м, 5H), 6,95-7,15 (м, 3H), 6,05-6,30 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 3,53 (шс, 4H), 2,91 (шс, 4H), 1,95 (м, 1H), 1,41-1,49 (м, 3H), 1,02-1,11 (м, 3H), 0,59-0,77 (м, 3H), 0,09-0,13 (м, 3H). ЖХМС: m/z 573 [M+H]⁺ в.у. 7,48 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₂H₃₈FN₆O₃ [M+H]⁺ 573,2984 найдено 573,3004.

8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A пиридин-3-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-NR7R8, R6b=H, R7-R8=пиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] стадия 1а, соед. 180



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,11 (шс, 1H), 7,65 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,39 Гц, 1H), 6,74 (д, J=8,39 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,91 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,33 (м, 4H), 2,76 (м, 4H), 2,07 (м, 1H), 1,43-1,52 (м, 3H), 0,98-1,08 (м, 3H), 0,55-0,81 (м, 3H), 0,17 (д, J=6,56 Гц, 1H). ЖХМС: m/z 422 [M+H]⁺ в.у. 4,63 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₃H₃₂N₇O [M+H]⁺ 422,266 Найдено 422,267.

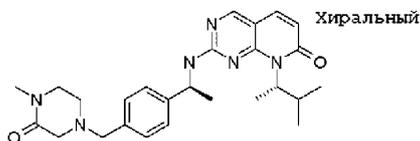
трет-Бутил 4-(4-((1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] соед. 185



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,47 (д,

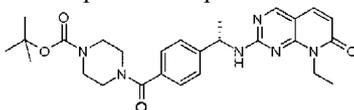
$J=8,08$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,03 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 4,01-4,21 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,38-3,47 (шс, 8H), 1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,38 (с, 9H), 0,89 (м, 3H). ЖХМС: m/z 493 $[M+H]^+$ @ в.у. 6,37 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{36}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 493,2922 найдено 493,2921;

8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-[[[(1S)-1-{4-[(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-онкарбоксилат [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-метил-3-оксопиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 188



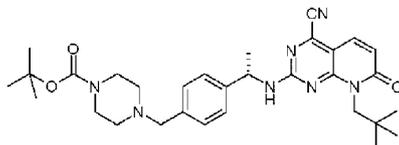
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,56$ (с, 1H), 8,37 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 4H), 6,04-6,29 (м, 1H), 4,69-5,09 (м, 2H), 3,46 (с, 2H), 3,17-3,25 (м, $J=4,73$ Гц, 2H), 2,91 (шс, 2H), 2,78 (с, 3H), 2,58 (ш квин, $J=4,70$ Гц, 2H), 1,44-1,54 (м, 4H), 0,99-1,09 (м, 3H), 0,58-0,76 (м, 3H), 0,08 (д, $J=6,56$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 463 $[M+H]^+$ @ в.у. 5,52 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{35}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 463,2816 Найдено 463,2819;

трет-Бутил 4-(4-{(1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоил)пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] соед. 189



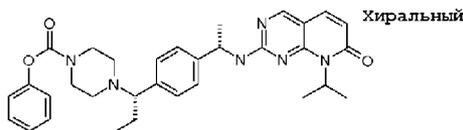
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,49 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,21 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,05 (квин, $J=6,90$ Гц, 1H), 3,94-4,35 (м, 2H), 3,37-3,62 (м, 8H), 1,49 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,89 (т, $J=6,86$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 507 $[M+H]^+$ @ в.у. 5,78 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{35}N_6O_4$ $[M+H]^+$ 507,2715 найдено 507,2722;

трет-Бутил 4-{4-[(1S)-1-{[4-циано-8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=CN, R4=R5=H] соед. 200



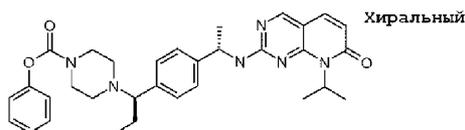
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,93$ (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 6,42 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 5,05 (кв, $J=7,02$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=12,51$ Гц, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,28 (шс, 4H), 2,20-2,32 (м, $J=4,27$ Гц, 4H), 1,46 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,37 (с, 9H), 0,91 (с, 3H), 0,72 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 560 $[M+H]^+$ @ в.у. 10,34 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{31}H_{41}N_7O_3$ $[M+H]^+$ 560,3344 найдено 560,3362;

Фенил 4-[(1S)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=фениловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R14=Этил, R3=R4=R5=H] соед. 225



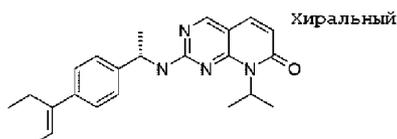
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) $\delta=8,57$ (с, 1H), 8,33 (д, $J=7,93$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 6,16 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 5,48 (шс, 1H), 5,00 (шс, 1H), 3,50 (шс, 4H), 3,36 (м, 1H), 2,30 (шс, 4H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,48 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,96 (шс, 6H), 0,67-0,74 (м, 3H). ЖХМС: m/z 555 $[M+H]^+$ @ в.у. 8,68 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{32}H_{39}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 555,3078 найдено 555,3085;

Фенил 4-[(1R)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилат [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=фениловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R14=этил, R3=R4=R5=H] соед. 226



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,33 (д, J =7,93 Гц, 1H), 7,63 (д, J =9,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J =7,78 Гц, 2H), 7,32 (д, J =7,78 Гц, 2H), 7,17 (д, J =7,78 Гц, 2H), 7,16 (д, J =7,78 Гц, 1H), 7,01 (д, J =7,78 Гц, 1H), 6,16 (д, J =9,3 Гц, 2H), 5,48 (шс, 1H), 5,00 (шс, 1H), 3,50 (шс, 4H), 3,36 (м, 1H), 2,30 (шс, 4H), 1,82-1,92 (м, 1H), 1,63-1,73 (м, 1H), 1,48 (д, J =6,9 Гц, 3H), 0,96 (шс, 6H), 0,67-0,74 (м, 3H). ЖХМС: m/z 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 8,68 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 555,3078 найдено 555,3085.

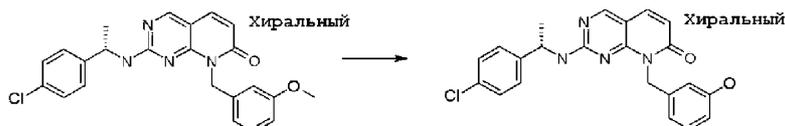
2- $\{[(1\text{S})-1-\{4-[(2\text{E})\text{-пент-2-ен-3-ил}]фенил\}этил]амино\}$ -8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3- d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=(2E)-пент-2-ен-3-ил, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 250



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,51-8,60 (м, 1H), 8,36 (д, J =7,17 Гц, 1H), 7,62 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,25-7,36 (м, 4H), 7,15 (м, 1H), 6,15 (д, J =9,00 Гц, 1H), 5,42-5,82 (м, 1H), 5,00 (шс, 1H), 2,44 (кв, J =7,32 Гц, 2H), 1,74 (д, J =6,71 Гц, 3H), 1,24-1,54 (м, 9H), 0,87 (т, J =7,8 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 13,71 мин.

Пример 4.

2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-хлорфенил})этил]амино\}$ -8-(3-гидроксibenзил)пиридо[2,3- d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3-гидроксibenзил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] превращение 13, соед. 71



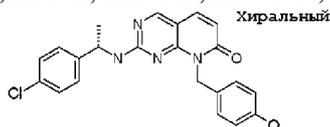
К перемешиваемой суспензии 2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-хлорфенил})этил]амино\}$ -8-(3-метоксибензил)пиридо[2,3- d]пиримидин-7(8H)-она (50 мг, 0,12мМ), полученной как описано в примере 1, в безводном дихлорметане (5 мл) добавляют по каплям, под аргоном, 1М раствор BBr_3 (1 мл, 1 ммоль) в ДХМ при 0°C. Ледяную баню удаляют, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , затем водой и насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над Na_2SO_4 , растворитель удаляют с получением неочищенного продукта, который очищают хроматографией на колонке и элюируют ДХМ/MeOH 95/5, получают указанное в заголовке соединение (34 мг, 70% выход).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,29 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, J =7,93 Гц, 1H), 7,76 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,21-7,30 (м, 3H), 7,00 (т, J =7,70 Гц, 1H), 6,60 (д, J =7,63 Гц, 1H), 6,51-6,57 (м, 2H), 6,30 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,37 (д, J =14,18 Гц, 1H), 5,12 (д, J =14,34 Гц, 1H), 4,97-5,07 (м, 1H), 1,38-1,46 (м, 4H).

ЖХМС: m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,05 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,127 найдено 407,1276.

Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

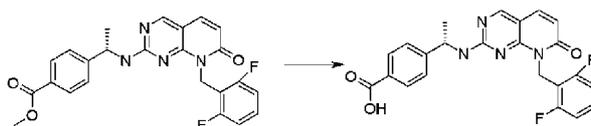
2- $\{[(1\text{S})-1-(4\text{-Хлорфенил})этил]амино\}$ -8-(4-гидроксibenзил)пиридо[2,3- d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=4-гидроксibenзил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-Cl, R6b=H, R3=R4=R5=H] соед. 72



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,10-9,70 (м, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,48 (д, J =7,63 Гц, 1H), 7,72 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 4H), 6,96 (д, J =8,39 Гц, 2H), 6,55 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,26 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,32 (д, J =13,88 Гц, 1H), 5,11 (квин, J =6,90 Гц, 1H), 5,05 (д, J =14,03 Гц, 1H), 1,45 (д, J =6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,93 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407,127 найдено 407,1274;

Пример 5.

4- $\{[(1\text{S})-1-\{8-(2,6\text{-Дифторбензил})-7\text{-оксопиридо}[2,3\text{-}d]\text{пиримидин-2-ил}\}амино\}$ этил]бензойная кислота [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-COOH, R6b=H, R3=R4=R5=H] превращение 3, соед. 73

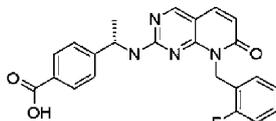


Гидроксид лития (0,022 г, 0,52 ммоль) добавляют к раствору метил 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензоата (0,030 г, 0,07 ммоль) в ТГФ:воде (1:1, 2 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель (ТГФ) удаляют при пониженном давлении, и водный остаток разбавляют водой. Водную фазу подкисляют хлористоводородной кислотой (1М) до выпадения осадка, твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,029 г, 99% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,77 (шс, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,66-7,93 (м, 3H), 7,39 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,19-7,35 (м, 1H), 6,87-7,05 (м, 2H), 6,24 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,53 (д, J=15,25 Гц, 1H), 5,28 (д, J=15,25 Гц, 1H), 4,98-5,15 (м, 1H), 1,38-1,53 (м, 3H). ЖХМС: m/z 437 [M+H]⁺ в.у. 4,94 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₃H₁₉F₂N₄O₃ [M+H]⁺ 437,142 найдено 437,1413.

Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

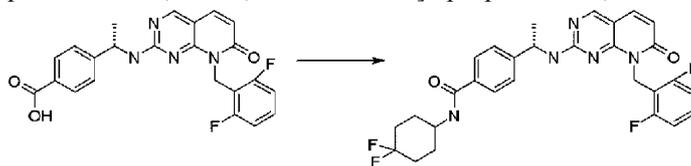
4-[(1S)-1-{{8-(2-Фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензойная кислота (I), X=N, R₂=2-фторбензил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-COOH, R_{6b}=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 74



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,77 (шс, 1H), 8,59-8,70 (м, 1H), 8,52 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,26-7,48 (м, 2H), 7,16-7,24 (м, 2H), 6,85-7,10 (м, 1H), 6,53-6,81 (м, 1H), 6,31 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,39-5,53 (м, 1H), 5,22 (д, J=15,40 Гц, 1H), 4,85-5,04 (м, 1H), 1,37-1,47 (м, 3H). ЖХМС: m/z 419 [M+H]⁺ в.у. 4,97 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₃H₂₀FN₄O₃ [M+H]⁺ 419,1514 найдено 419,1517.

Пример 6.

4-[(1S)-1-{{8-(2,6-Дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]-N-(4,4-дифторциклогексил)бензамид (I), X=N, R₂=2,6-дифторбензил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=H, R₇=4,4-дифторциклогексил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] превращение 4, соед. 75

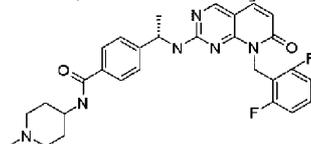


Раствор ТБГУ (12 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляют к раствору 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензойной кислоты (10 мг, 0,02 ммоль), ДИПЭА (10 мкм, 0,06 ммоль) и гидрохлорида 4,4-дифторциклогексиламина (6,8 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч, растворители удаляют в вакууме, остаток разделяют между ДХМ и водой, органический слой сушат. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ /EtOAc/EtOH: 60/35/5) получают указанного в заголовке соединения (9,95 г, 90% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,14 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,24 Гц, 1H), 7,26 (т, J=6,86 Гц, 1H), 6,94 (т, J=8,16 Гц, 1H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,53 (д, J=14,79 Гц, 1H), 5,31 (д, J=14,95 Гц, 1H), 4,98-5,12 (м, 1H), 3,88-4,02 (м, 1H), 1,80-2,11 (м, 6H), 1,61 (кв, J=12,15 Гц, 2H), 1,32-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 554 [M+H]⁺ в.у. 4,85 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₉H₂₈F₄N₅O₂ [M+H]⁺ 554,2174 найдено 554,2181.

Согласно той же методике, но применяя подходящим образом замещенные производные, получают следующие соединения:

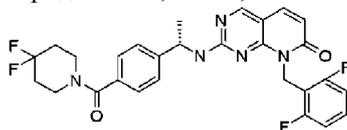
4-[(1S)-1-{{8-(2,6-Дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (I), X=N, R₂=2,6-дифторбензил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=H, R₇=N-1-метилпиперидин-4-ил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 76



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,73 (д,

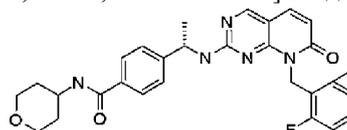
$J=9,30$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,22-7,30 (м, 1H), 6,94 (т, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,24 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=14,79$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=14,95$ Гц, 1H), 5,05 (квин, $J=7,40$ Гц, 1H), 3,61-3,78 (м, 1H), 2,75 (д, $J=11,29$ Гц, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,92 (т, $J=10,90$ Гц, 2H), 1,72 (д, $J=11,59$ Гц, 2H), 1,55 (ткв, $J=3,70$, 12,10 Гц, 2H), 1,38 (д, $J=7,02$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 533 $[M+H]^+$ в.у. 4,82 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{29}H_{31}F_2N_6O_2$ $[M+H]^+$ 533,2471 найдено 533,2473;

8-(2,6-Дифторбензил)-2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 77



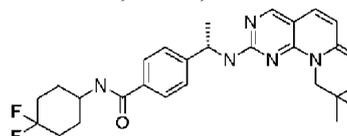
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,61$ (с, 1H), 8,43 (д, $J=8,39$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 2H), 7,31 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 7,24-7,32 (м, 1H), 6,92-7,01 (м, $J=8,08$, 8,08 Гц, 2H), 6,25 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,54 (д, $J=14,95$ Гц, 1H), 5,37 (д, $J=15,25$ Гц, 1H), 5,04-5,19 (м, 1H), 3,66 (шс, 2H), 3,40 (шс, 2H), 2,01 (шс, 4H), 1,39 (д, $J=7,02$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 540 $[M+H]^+$ в.у. 6,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{28}H_{26}F_4N_5O_2$ $[M+H]^+$ 540,2017 найдено 540,2028;

4-[(1S)-1-{[8-(2,6-Дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=тетрагидро-2H-пиран-4-ил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 78



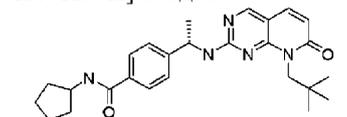
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,61$ (с, 1H), 8,44 (д, $J=7,93$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 7,22-7,30 (м, 1H), 6,94 (т, $J=8,20$ Гц, 2H), 6,24 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=14,95$ Гц, 1H), 5,32 (д, $J=15,10$ Гц, 1H), 4,99-5,09 (м, 1H), 3,92-4,03 (м, 1H), 3,87 (д, $J=10,07$ Гц, 2H), 3,37 (т, $J=11,60$ Гц, 2H), 1,73 (тдд, $J=2,02$, 3,91, 12,64 Гц, 2H), 1,49-1,61 (м, 2H), 1,39 (д, $J=6,86$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 520 $[M+H]^+$ в.у. 5,2 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{28}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ 520,2155 найдено 520,2153;

N-(4,4-Дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=4,4-дифторциклогексил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 79



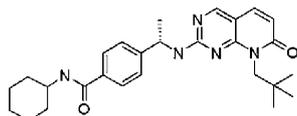
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,48$ -8,62 (м, 1H), 8,44 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,78$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,11 (квин, $J=7,02$ Гц, 1H), 3,91-4,07 (м, 3H), 1,81-2,07 (м, 6H), 1,55-1,67 (м, 2H), 1,47 (д, $J=7,17$ Гц, 3H), 0,67-0,98 (м, 9H). ЖХМС: m/z 498 $[M+H]^+$ в.у. 6,27 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{34}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ 498,2675 найдено 498,269;

N-Циклопентил-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=циклопентил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 80



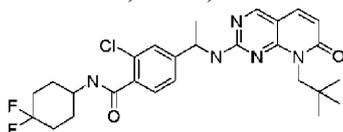
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) $\delta=8,49$ -8,66 (м, 1H), 8,43 (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 8,15 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,67 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,23 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,12 (т, $J=6,79$ Гц, 1H), 3,84-4,35 (м, 3H), 1,80-1,90 (м, 2H), 1,60-1,71 (м, 2H), 1,42-1,57 (м, 7H), 0,62-1,00 (м, 9H). ЖХМС: m/z 498 $[M+H]^+$ в.у. 6,21 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{34}N_5O_2$ $[M+H]^+$ 448,2707 найдено 448,2706;

N-Циклогексил-4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=циклогексил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 81



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,48-8,63 (м, 1H), 8,12-8,46 (м, 1H), 8,07 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 2H), 7,59-7,70 (м, 1H), 7,44 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,83-5,33 (м, 1H), 3,90-4,35 (м, 2H), 3,73 (д, J=3,51 Гц, 1H), 1,78 (шс, 2H), 1,71 (шс, 2H), 1,54-1,65 (м, J=11,74 Гц, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,21-1,35 (м, 4H), 1,04-1,16 (м, 1H), 0,60-0,99 (м, 9H). ЖХМС: m/z 462 [M+H]⁺ в.у. 6,51 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₆N₅O₂ [M+H]⁺ 462,2864 найдено 462,2861;

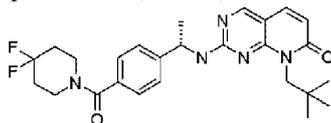
2-Хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил)бензамид [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=Cl, R₇=-4,4-дифторциклогексил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 82



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,50-8,64 (м, 1H), 8,46 (д, J=7,32 Гц, 1H), 8,14-8,37 (м, 1H), 7,59-7,72 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,22-7,41 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,15 Гц, 1H), 4,97-5,30 (м, 1H), 3,74-4,33 (м, 3H), 1,78-2,09 (м, 6H), 1,50-1,62 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,17 Гц, 3H), 0,72-0,99 (м, 9H).

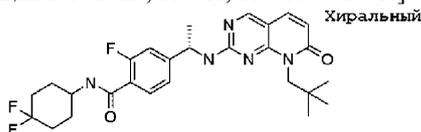
ЖХМС: m/z 532 [M+H]⁺ в.у. 6,47 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₃ClN₅O₂ [M+H]⁺ 532,2286 Найдено 532,2276;

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=H, R₇=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 83



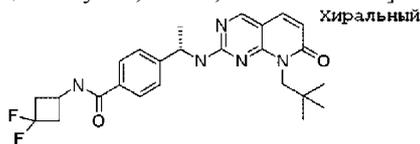
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,24 (шс, 1H), 7,66 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,43-7,48 (м, 2H), 7,33-7,41 (м, 2H), 6,23 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,17 (шс, 1H), 3,90-4,28 (м, 2H), 3,55 (шс, 4H), 1,88-2,10 (м, 4H), 1,51 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,78 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 484 [M+H]⁺ в.у. 6,18 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₂ClF₂N₅O₂ [M+H]⁺ 484,2519 найдено 484,2524;

N-(4,4-Дифторциклогексил)-4-(1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил)-2-фторбензамид [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=F, R₇=4,4-дифторциклогексил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 84



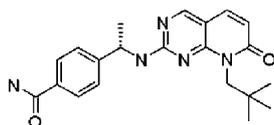
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,48-8,64 (м, 1H), 8,44 (д, J=7,32 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,69 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,05-7,35 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,94-5,29 (м, J=7,17, 7,17 Гц, 1H), 3,81-4,30 (м, 3H), 1,77-2,08 (м, 6H), 1,57 (д, J=10,07 Гц, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,62-0,99 (м, 9H). ЖХМС: m/z 516 [M+H]⁺ в.у. 6,47 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₃F₃N₅O₂ [M+H]⁺ 516,2581 найдено 516,2584;

N-(3,3-Дифторциклобутил)-4-[(1S)-1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил]бензамид [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONR₇R₈, R_{6b}=H, R₇=3,3-дифторциклобутил, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 85



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,71 (д, J=6,71 Гц, 1H), 8,47-8,63 (м, 1H), 8,44 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,78 Гц, 2H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,26-7,57 (м, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,03-5,31 (м, 1H), 3,88-4,31 (м, 3H), 2,85-3,02 (м, 3H), 2,70-2,80 (м, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,54-1,02 (м, 9H). ЖХМС: m/z 470 [M+H]⁺ в.у. 6,05 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₂₉F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 470,2362 найдено 470,2355;

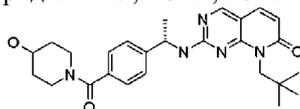
4-[(1S)-1-([8-(2,2-Диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил]бензамид [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=4-CONH₂, R_{6b}=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 86



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,87 (шс, 1H), 7,81 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,68 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,27 (с, 1H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,97-5,38 (м, J=7,09, 7,09 Гц, 1H), 3,81-4,34 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,49-1,04 (м, 9H).

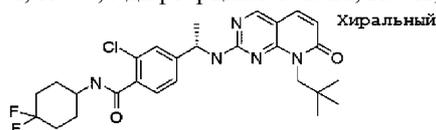
ЖХМС: m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,2081 найдено 380,2093;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-(4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил)фенил)этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=4-гидроксипиперидин-1-ил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 87



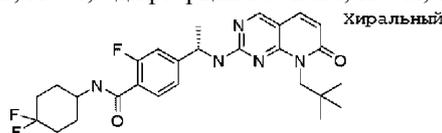
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,31 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,08 (квин, J=6,86 Гц, 1H), 4,78 (д, J=3,81 Гц, 1H), 3,91-4,25 (м, 2H), 3,71 (дкв, J=3,28, 7,85 Гц, 1H), 3,42-3,49 (м, 2H), 3,04-3,22 (м, 2H), 1,61-1,79 (м, 2H), 1,48 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,21-1,39 (м, 2H), 0,71 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,1 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 464,2656 найдено 464,2658;

2-Хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-((1S)-1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил)бензамид [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=Cl, R7=4,4-дифторциклогексил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 88



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,63 Гц, 1H), 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,27-7,43 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,09 (квин, J=6,79 Гц, 1H), 3,97-4,29 (м, 2H), 3,84-3,97 (м, 1H), 1,88-2,11 (м, 4H), 1,85 (д, J=12,66 Гц, 2H), 1,50-1,65 (м, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,84 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 532 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,58 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532,2286 найдено 532,2289;

N-(4,4-Дифторциклогексил)-4-((1S)-1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил)-2-фторбензамид [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=F, R7=4,4-дифторциклогексил, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 89



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,48-8,64 (м, 1H), 8,44 (д, J=7,63 Гц, 1H), 8,19 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,41-7,54 (м, 1H), 7,07-7,34 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,99-5,30 (м, J=6,48, 6,48 Гц, 1H), 3,84-4,31 (м, 3H), 1,78-2,07 (м, 6H), 1,52-1,64 (м, J=10,37 Гц, 2H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,62-0,98 (м, 9H). ЖХМС: m/z 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,48 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516,2581 найдено 516,2580.

Пример 7.

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂OR7, R6b=F, R7=H, R3=R4=R5=H] превращение 1, соед. 90



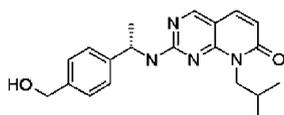
Метил 4-((1S)-1-([8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино)этил)-2-фторбензоат (100 мг, 0,24 ммоль) растворяют в 5 мл сухого ТГФ в атмосфере аргона при 0°C, и добавляют LiAlH₄ (1,0 мл 1М раствора). Реакцию завершают за 30 мин, несколько капель водного NaHCO₃ добавляют для получения коллоидного осадка. Суспензию разбавляют EtOAc и отгоняют для сбора органической фракции. Объединенные органические слои сушат, фильтруют и выпаривают с получением желаемого продукта 8-(2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фе-

нил}этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она в виде желтого флуоресцентного масла.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,13 (д, J=11,29 Гц, 1H), 6,23 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,17 (т, J=5,72 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=7,32 Гц, 1H), 4,47 (д, J=5,64 Гц, 2H), 3,91-4,32 (м, 2H), 1,45 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,77 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,63 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{21}\text{N}_6\text{FN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,2035 найдено 385,2043.

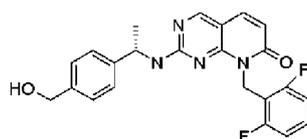
Работая аналогично, но применяя подходящим образом замещенные исходные материалы, получают следующие соединения:

2-((1S)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂OR7, R6b=H, R7=H, R3=R4=R5=H] соед. 91



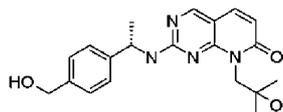
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,51 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,21 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,10 (т, J=5,64 Гц, 1H), 4,92-5,05 (м, 1H), 4,43 (д, J=5,80 Гц, 2H), 3,93-4,00 (м, 1H), 3,84-3,90 (м, 1H), 1,89-1,97 (м, 1H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,78 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,29 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{N}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353,1972 найдено 353,197;

8-(2,6-Дифторбензил)-2-((1S)-1-[4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂OR7, R6b=H, R7=H, R3=R4=R5=H] соед. 92



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 1H), 7,24 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,98 (т, J=8,24 Гц, 2H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,55 (д, J=15,10 Гц, 1H), 5,37 (д, J=14,79 Гц, 1H), 5,08 (т, J=5,64 Гц, 1H), 5,02 (квин, J=7,50 Гц, 1H), 4,39 (д, J=5,64 Гц, 2H), 1,36 (д, J=7,17 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,25 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{23}\text{N}_{21}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423,1627 найдено 423,162;

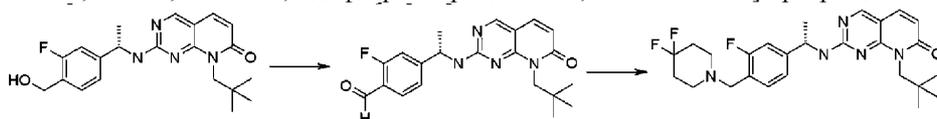
2-((1S)-1-[4-(Гидроксиметил)фенил]этил}амино)-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-гидрокси-2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂OR7, R6b=F, R7=H, R3=R4=R5=H] соед. 93



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,62 (с, 1H), 8,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,27 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,09 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,05 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,43 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,38-4,18 (м, 2H), 1,45 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,09-0,90 (м, 6H). ЖХМС: m/z 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 4,47 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{20}\text{N}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369,1921 найдено 369,1921.

Пример 8.

2-[[[(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил}амино]-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] превращение 2, соед. 94



Стадия 1: Получение 4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-2-фторбензальдегид

8-(2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (75 мг, 0,2 ммоль) растворяют в ДХМ (10 мл) в присутствии диоксида марганца (347 мг, 4,0 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор фильтруют через слой целита и промывают ДХМ. Фильтрат концентрируют с получением соответствующего альдегида, применяемого на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 2:

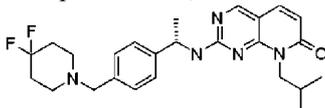
Получение указанного в заголовке соединения 4-[(1S)-1-{[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-

d]пиримидин-2-ил]амино}этил]-2-фторбензальдегид (30 мг, 0,08 ммоль) подвергают реакции с гидрохлоридом 4,4-дифторпиперидина (25 мг, 0,16 ммоль) в присутствии триацетоксиборгидрида натрия (102 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ в течение 4 ч. После завершения реакции смесь обрабатывают NaHCO_3 и AcOEt . Органическую фазу выпаривают в вакууме и неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с (ДХМ/ЕтОAc/ЕтОН: 7/2/1) с получением указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,38 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,06-7,24 (м, 2H), 6,24 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 4,87-5,40 (м, $J=7,02, 7,02$ Гц, 1H), 3,76-4,40 (м, 2H), 3,55 (с, 2H), 2,47 (шс, 4H), 1,80-1,97 (м, 4H), 1,46 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,50-1,02 (м, 9H). ЖХМС: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,15 мин. МСВР (ПЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{N}_{33}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,2632 найдено 488,2636.

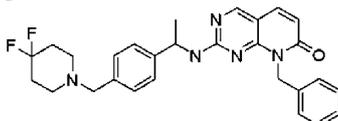
Согласно тому же способу, но с применением других аминов, получают следующие соединения:

2-[(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 95



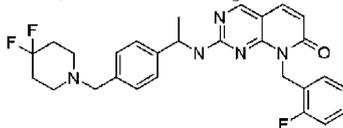
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,58$ (с, 1H), 8,40 (д, $J=7,02$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,30-7,34 (м, 2H), 7,23 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,21 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 4,99-5,03 (м, 1H), 3,81-4,06 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,84-2,00 (м, 5H), 1,46 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,72 (д, $J=6,56$ Гц, 3H), 0,60 (д, $J=6,56$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,9 мин. МСВР (ПЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{N}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,257 найдено 456,257;

8-Бензил-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 96



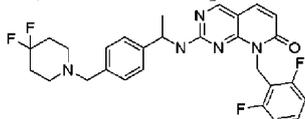
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,61$ (с, 1H), 8,42 (д, $J=8,08$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 6,98-7,38 (м, 9H), 6,28 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,44 (д, $J=14,18$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=14,18$ Гц, 1H), 4,94-5,12 (м, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,39-2,46 (м, 4H), 1,83-1,98 (м, 4H), 1,34-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 490 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,87 мин. МСВР (ПЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{N}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,2413 найдено 490,2403;

2-[(1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-фторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 97



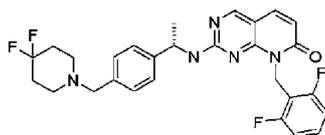
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,58-8,67$ (м, 1H), 8,07-8,47 (м, 1H), 7,79 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,19-7,36 (м, 2H), 7,15 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 7,07 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,96 (т, $J=7,17$ Гц, 1H), 6,54-6,82 (м, 1H), 6,31 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 5,44-5,55 (м, 1H), 5,24-5,36 (м, 1H), 4,73-5,12 (м, 1H), 3,41-3,48 (м, 2H), 2,42 (шс, 6H), 1,83-1,99 (м, 4H), 1,32-1,44 (м, 3H). ЖХМС: m/z 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 8,2 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{N}_{29}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508,2319 найдено 508,2307;

8-(2,6-Дифторбензил)-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 98



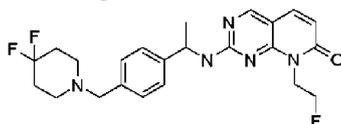
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta=8,59$ (с, 1H), 8,34 (д, $J=8,39$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 1H), 7,21-7,28 (м, 2H), 7,13 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,97 (т, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,24 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 5,55 (д, $J=14,95$ Гц, 1H), 5,35 (д, $J=14,95$ Гц, 1H), 4,99-5,13 (м, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,42 (шс, 4H), 1,86-1,97 (м, 4H), 1,31-1,50 (м, 3H). ЖХМС: m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 8,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{N}_{28}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,2225 найдено 526,2216;

8-(2,6-Дифторбензил)-2-[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 99



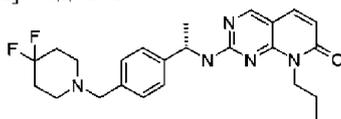
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,28-7,42 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,09-7,21 (м, 2H), 6,91-7,06 (м, 2H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,55 (д, J=15,10 Гц, 1H), 5,35 (д, J=15,25 Гц, 1H), 4,99-5,28 (м, 1H), 3,43 (с, 1H), 3,34 (шс, 1H), 2,42 (шс, 4H), 1,86-1,97 (м, 4H), 1,34-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 8,05 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{N}_{28}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 526,2225 найдено 526,2215;

2-[(1S)-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино]-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-фторэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 100



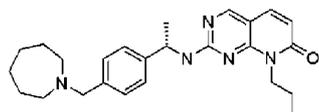
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,53-8,64 (м, 1H), 8,48 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,15-6,31 (м, 1H), 4,93-5,28 (м, 1H), 4,14-4,52 (м, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,80-1,97 (м, 4H), 1,46 (д, J=7,17 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,76 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{N}_{27}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2162 найдено 446,2162.

2-[(1S)-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино]-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 101



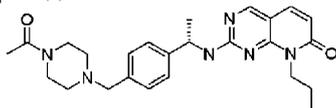
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,53-8,64 (м, 1H), 8,48 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,69-7,73 (м, 1H), 7,33 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,15-6,31 (м, 1H), 4,93-5,28 (м, 1H), 3,88-4,10 (м, 2H), 3,47 (шс, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,80-1,97 (м, 4H), 1,46 (д, J=7,17 Гц, 3H), 1,31-1,40 (м, 2H), 0,78 (т, J=7,32 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,58 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{N}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,2413 найдено 442,2411;

2-[(1S)-1-[4-(азепан-1-ил)метил]фенил]этил]амино]-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=азепан-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 102



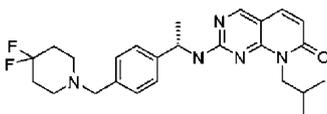
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,20 (д, J=9,15 Гц, 1H), 4,95-5,32 (м, 1H), 3,85-4,21 (м, 2H), 3,51-3,58 (м, 2H), 2,54 (шс, 4H), 1,53 (шс, 8H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,17-1,42 (м, 2H), 0,79 (т, J=7,40 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 4,95 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{N}_{34}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2758 найдено 420,2763;

2-[(1S)-1-[4-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил]фенил]этил]амино]-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=4-ацетилпиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 103



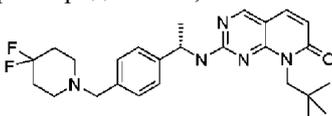
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,97-5,26 (м, 1H), 3,85-4,12 (м, 2H), 3,43-3,46 (м, 6H), 2,17-2,33 (м, 4H), 1,95 (с, 3H), 1,46 (д, J=7,17 Гц, 3H), 1,22-1,40 (м, 2H), 0,78 (т, J=7,40 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 4,97 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{N}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 449,266 найдено 449,2663;

2-[(1S)-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино]-8-(2-этилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}_7\text{R}_8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 104



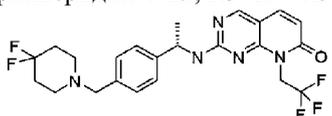
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,51-8,63 (м, 1H), 8,41 (д, J =7,32 Гц, 1H), 7,69 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,32 (д, J =7,93 Гц, 2H), 7,23 (д, J =8,08 Гц, 2H), 6,14-6,29 (м, 1H), 4,97-5,30 (м, 1H), 3,97 (дд, J =7,40, 12,12 Гц, 1H), 3,83 (дд, J =7,70, 12,28 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,83-1,96 (м, 5H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,73 (д, J =6,71 Гц, 3H), 0,60 (д, J =6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,89 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{N}_3\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 456,257 найдено 456,2564;

2-[[1S]-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 105



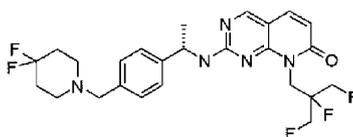
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J =7,17 Гц, 1H), 7,67 (д, J =9,00 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H), 7,23 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,22 (д, J =9,15 Гц, 1H), 5,04-5,11 (м, 1H), 3,96-4,26 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,44 (д, J =4,12 Гц, 4H), 1,84-1,99 (м, 4H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,68-0,94 (м, 9H). ЖХМС: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{N}_3\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2726 найдено 470,2723;

2-[[1S]-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2,2-трифторэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 106



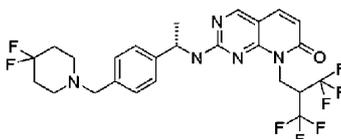
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,61-8,68 (м, 1H), 8,29-8,60 (м, 1H), 7,63-7,84 (м, 1H), 7,33 (д, J =7,78 Гц, 2H), 7,23 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,28 (д, J =9,30 Гц, 1H), 4,98-5,11 (м, 2H), 4,64-4,88 (м, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,79-1,97 (м, 4H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 482 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,64 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482,1974 найдено 482,1974;

8-[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропил]-2-[[1S]-1-[4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,3-дифтор-2-(фторметил)пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 107



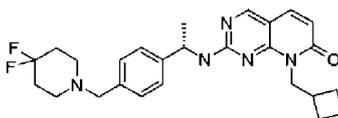
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55-8,66 (м, 1H), 8,49 (д, J =8,08 Гц, 1H), 7,74 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,37 (д, J =7,78 Гц, 2H), 7,24 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,16-6,34 (м, 1H), 5,18-5,21 (м, 1H), 4,35-4,66 (м, 6H), 3,47 (с, 2H), 2,44 (шс, 4H), 1,84-1,99 (м, 4H), 1,42-1,53 (м, 3H). ЖХМС: m/z 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,42 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 510,2287 найдено 510,228;

2-[[1S]-1-[4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино}-8-[3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 108



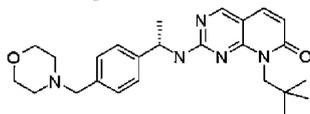
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,65 (с, 1H), 8,55 (д, J =7,93 Гц, 1H), 7,76 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 2H), 6,27 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,04-5,15 (м, 1H), 4,66-4,80 (м, 1H), 4,52 (дд, J =6,41, 13,88 Гц, 1H), 4,09-4,29 (м, J =8,08 Гц, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,85-1,98 (м, 4H), 1,44-1,53 (м, 3H). ЖХМС: m/z 564 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_8\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 564,2004 найдено 564,1195;

8-(циклобутилметил)-2-[[1S]-1-[4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=циклобутилметил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 109



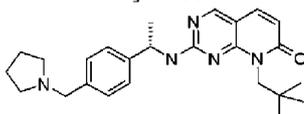
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,42 (д, J =7,32 Гц, 1H), 7,66 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J =7,93 Гц, 2H), 7,25 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,20 (д, J =9,30 Гц, 1H), 4,99-5,32 (м, 1H), 4,17 (дд, J =7,24, 12,43 Гц, 1H), 4,06 (дд, J =7,70, 12,43 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 2,10-2,22 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 1H), 1,91 (т, J =13,96 Гц, 4H), 1,66-1,76 (м, 4H), 1,47 (д, J =7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,96 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 468,257 найдено 468,2566;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил)аминопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=морфолин-4-ил, R3=R4=R5=H] соед. 110



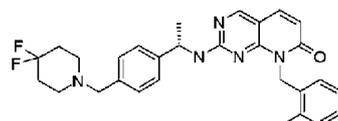
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J =7,47 Гц, 1H), 7,67 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,32 (д, J =7,93 Гц, 2H), 7,22 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,22 (д, J =9,30 Гц, 1H), 4,91-5,31 (м, J =6,90 Гц, 1H), 3,89-4,30 (м, 2H), 3,53 (т, J =4,42 Гц, 4H), 3,39 (с, 2H), 2,30 (шс, 4H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,47-0,99 (м, 9H). ЖХМС: m/z 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,8 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 436,2707 найдено 436,2716;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]этил)аминопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=пирролидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 111



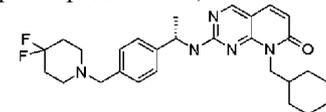
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,47-8,66 (м, 1H), 7,99-8,44 (м, 1H), 7,67 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,31 (д, J =8,08 Гц, 2H), 7,22 (д, J =7,63 Гц, 2H), 6,22 (д, J =9,15 Гц, 1H), 4,95-5,35 (м, J =7,17, 7,17 Гц, 1H), 3,83-4,30 (м, 2H), 3,51 (шс, 2H), 2,32-2,43 (м, 4H), 1,66 (шс, 4H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,56-1,00 (м, 9H). ЖХМС: m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,29 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420,2758 найдено 420,2761.

2-((1S)-1-[4-(4,4-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этил)амино-8-(2-метилбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 112



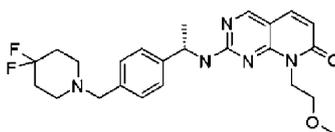
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,63 (с, 1H), 8,35 (д, J =8,08 Гц, 1H), 7,80 (д, J =9,30 Гц, 1H), 8,47-7,23 (дд, J =7,78, 7,23 Гц, 1H), 7,11 (дд, J =7,17 Гц, 1H), 7,0,3 (д, J =8,24 Гц, 2H), 7,0 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,92 (дд, J =7,47 Гц, 1H), 6,37 (д, J =7,78 Гц, 1H), 6,32 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,40 (д, J =15,25 Гц, 1H), 5,19 (д, J =15,25 Гц, 1H), 4,82 (м, J =7,32 Гц, 1H), 3,46 (шс, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,38-2,42 (м, 4H), 1,87-1,96 (м, 4H), 1,33 (д, J =6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 504 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,97 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504,257 найдено 504,2578;

8-(циклогексилметил)-2-((1S)-1-[4-(4,4-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этил)аминопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=циклогексилметил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 113



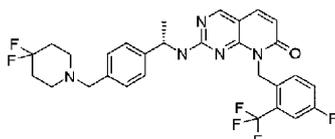
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,41 (д, J =7,63 Гц, 1H), 7,68 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,33 (д, J =8,08 Гц, 2H), 7,24 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,20 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,08 (квин, J =7,17 Гц, 1H), 4,02 (дд, J =7,40, 12,28 Гц, 1H), 3,87 (дд, J =7,63, 12,35 Гц, 1H), 3,3,47 (с, 2H), 2,41-2,47 (м, 4H), 1,84-1,96 (м, 4H), 1,58-1,70 (м, 3H), 1,48-1,55 (м, 2H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,89-1,43 (м, 6H). ЖХМС: m/z 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,52 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 496,2883 найдено 496,2885;

2-((1S)-1-[4-(4,4-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этил)амино-8-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метоксиэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 114



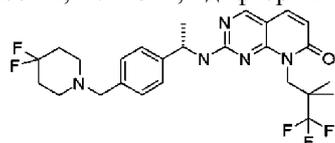
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,51-8,61 (м, 1H), 8,18-8,48 (м, 1H), 7,68 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,34 (д, J =7,63 Гц, 2H), 7,23 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,21 (д, J =9,30 Гц, 1H), 4,93-5,30 (м, 1H), 4,28 (т, J =6,25 Гц, 2H), 3,45-3,51 (м, 2H), 3,25-3,30 (м, 2H), 3,15 (с, 3H), 2,43 (шс, 4H), 1,81-1,96 (м, 4H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,79 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458,2362 найдено 458,2368;

2-([(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино}-8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=4-фтор-2-(трифторметил)бензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 115



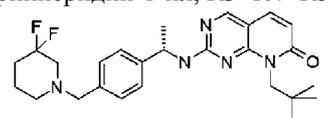
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,66 (с, 1H), 8,44 (д, J =7,93 Гц, 1H), 7,85 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,72 (дд, J =2,44, 9,00 Гц, 1H), 7,17-7,25 (м, 1H), 6,93 (с, 4H), 6,55 (дд, J =4,96, 8,31 Гц, 1H), 6,33 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,57 (д, J =16,17 Гц, 1H), 5,45 (д, J =16,17 Гц, 1H), 4,79 (квин, J =7,44 Гц, 1H), 3,38 (м, 2H), 2,29-2,45 (м, 4H), 1,82-1,97 (м, 4H), 1,26-1,44 (м, 3H). ЖХМС: m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,37 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 576,2193 найдено 576,21938;

2-([(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино}-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 116



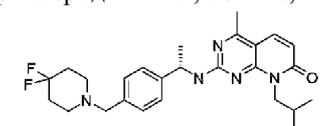
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,55-8,64 (м, 1H), 8,48 (д, J =7,78 Гц, 1H), 7,73 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,31 (д, J =7,93 Гц, 2H), 7,23 (д, J =8,08 Гц, 2H), 6,26 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,02-5,29 (м, 1H), 4,31-4,55 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,43 (шс, 4H), 1,85-1,97 (м, 4H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,79-1,17 (м, 6H). ЖХМС: m/z 524 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,34 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524,2444 найдено 524,2455;

2-([(1S)-1-{4-[(3,3-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=3,3-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 117



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,58 (с, 1H), 8,36 (д, J =7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,33 (д, J =8,08 Гц, 2H), 7,22 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,22 (д, J =9,30 Гц, 1H), 5,06 (квин, J =7,13 Гц, 1H), 3,93-4,23 (м, 2H), 3,46-3,55 (м, 2H), 2,56 (д, J =11,74 Гц, 1H), 2,52 (м, 1H), 2,36 (шс, 2H), 1,84 (спт, J =6,80 Гц, 2H), 1,61 (квин, J =5,83 Гц, 2H), 1,46 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,71 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 470 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,31 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2726 найдено 470,272;

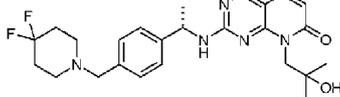
2-([(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино}-4-метил-8-(2-этилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=Me, R4=R5=H] соед. 118



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,33 (д, J =7,47 Гц, 1H), 7,86 (д, J =9,61 Гц, 1H), 7,31 (д, J =7,93 Гц, 2H), 7,22 (д, J =7,93 Гц, 2H), 6,18 (д, J =9,46 Гц, 1H), 4,69-5,40 (м, 1H), 3,94-4,01 (м, 1H), 3,79-3,88 (м, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,43 (шс, 4H), 1,83-1,97 (м, J =13,88, 13,88 Гц, 1H), 1,44 (д, J =7,17 Гц, 3H), 0,72 (д, J =6,71 Гц, 3H), 0,60 (д, J =6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 576 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,01 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 470,2726 найдено 470,2723;

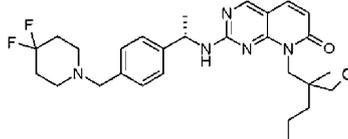
2-((S)-1-[4-(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил]этиламино)-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2-гидрокси-2-метилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me,

R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 119



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,63 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,28 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,04 (квин, J=7,0 Гц, 1H), 4,63-3,73 (м, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,44 (д, J=5,3 Гц, 4H), 1,98-1,79 (м, 4H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,26-0,80 (м, 6H). ЖХМС: m/z 472 [M+H]⁺ в.у. 6,86 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₂₅H₃₂F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 472,2519 найдено 472,2520;

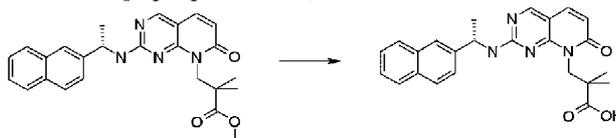
2-{{(1S)-1-{4-[(4,4-Дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-[2-(гидроксиметил)-2-метилпентил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-гидрокси-2-метилпентил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4,4-дифторпиперидин-1-ил, R3=R4=R5=H] соед. 120



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,61 (д, J=3,97 Гц, 1H), 8,43 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,11-7,28 (м, 2H), 6,26 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,05-5,38 (м, 1H), 4,15-4,48 (м, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,86-3,22 (м, 2H), 2,44 (шс, 4H), 1,92 (т, J=13,80 Гц, 4H), 1,47 (дд, J=2,82, 6,94 Гц, 3H), 1,12-1,46 (м, 4H), 0,82-0,89 (м, 3H), 0,65-0,74 (м, 3H). ЖХМС: m/z 514 [M+H]⁺ в.у. 6,99 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₂₈H₃₈F₂N₅O₂ [M+H]⁺ 514,2988 найдено 514,2994.

Пример 9.

2,2-Диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропановая кислота [(I), X=N, R2=2,2-диметил-3-пропановая кислота, A=нафталин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R3=R4=R5=H] превращение 8, соед. 121

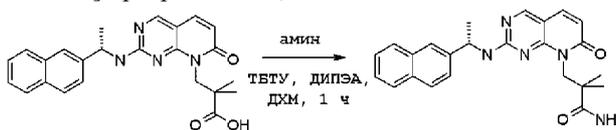


Гидроксид лития (0,022 г, 0,52 ммоль) добавляют к раствору метил 2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноата (0,030 г, 0,07 ммоль) в ТГФ:воде (1:1, 2 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель (ТГФ) удаляют при пониженном давлении, и водный остаток разбавляют водой. Водную фазу подкисляют хлористоводородной кислотой (1M) до выпадения осадка, твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (0,029 г, >99%).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=12,08 (шс, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,81-7,94 (м, 4H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=1,22, 8,54 Гц, 1H), 7,37-7,51 (м, 2H), 6,17 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,19-5,35 (м, J=7,02 Гц, 1H), 4,38 (д, J=12,96 Гц, 1H), 4,27 (д, J=12,81 Гц, 1H), 1,55 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,02 (с, 3H), 0,91 (с, 3H). ЖХМС: m/z 417 [M+H]⁺ в.у. 4,74 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для C₂₄H₂₅N₄O₃ [M+H]⁺ 417,1921 найдено 417,1924.

Пример 10.

2,2-Диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R2=2,2-диметил-3-пропанамид, A=нафталин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] превращение 9, соед. 122



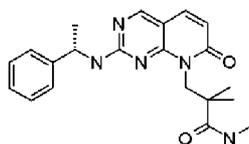
К раствору ТБТУ (32 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляют 2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропановую кислоту (20 мг, 0,05 ммоль), ДИПЭА (10 мкл, 0,06 ммоль) и гидрат аммония 30% (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч, растворители удаляют в вакууме, остаток разделяют между ДХМ и водой и органический слой сушат. Неочищенный остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ/EtOAc/EtOH: 60/30/10) с получением указанного в заголовке соединения (18 г, 90% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79-7,90 (м, 3H), 7,55-7,69 (м, 2H), 7,40-7,51 (м, 2H), 7,13 (шс, 1H), 6,91 (шс, 1H), 6,19 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,33 (т, J=7,24 Гц,

1H), 4,44 (д, J=13,12 Гц, 1H), 4,28 (д, J=12,81 Гц, 1H), 1,55 (д, J=6,86 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,97 (с, 3H). ЖХМС: m/z 416 [M+H]⁺ в.у. 5,42 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺ 416,2081 найдено 416,2088.

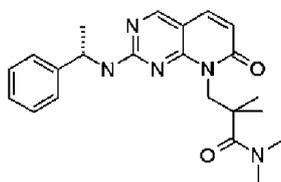
Согласно той же методике, но применяя подходящим образом замещенные производные, получают следующие соединения:

N,2,2-триметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=N, 2,2-триметил-3-пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 123



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,49-8,61 (м, 1H), 8,34 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,68-7,98 (м, 1H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,23-7,47 (м, 4H), 7,12-7,22 (м, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,22 (квин, J=6,98 Гц, 1H), 4,17-4,37 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,88-1,11 (м, 6H). ЖХМС: m/z 380 [M+H]⁺ в.у. 5,03 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₁H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺ 380,2081 найдено 380,2086;

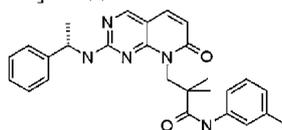
N,N,2,2-Тетраметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=N, N,2,2-тетраметил-3-пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 124



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,52-8,63 (м, 1H), 8,42 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,25-7,32 (м, 2H), 7,12-7,22 (м, 1H), 6,21 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,42 (д, J=5,49 Гц, 2H), 2,79-3,12 (м, 6H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,90-1,17 (м, 6H).

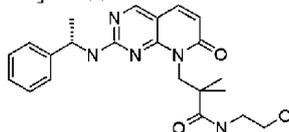
ЖХМС: m/z 394 [M+H]⁺ в.у. 5,49 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₂₈N₅O₂ [M+H]⁺ 394,2238 найдено 394,2246;

2,2-Диметил-N-(3-метилфенил)-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=2,2-диметил-N-(3-метилфенил)пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 125



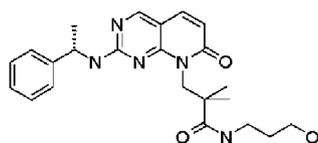
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,04 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,28 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,28-7,42 (м, 4H), 7,23 (т, J=7,55 Гц, 2H), 7,07-7,19 (м, 2H), 6,84 (д, J=7,47 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,97-5,19 (м, J=7,24, 7,24 Гц, 1H), 4,13-4,50 (м, 2H), 2,25 (с, 3H), 1,24 (д, J=4,27 Гц, 3H), 1,02-1,19 (м, 6H). ЖХМС: m/z 456 [M+H]⁺ в.у. 6,61 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₀N₅O₂ [M+H]⁺ 456,2394 найдено 456,2396;

N-(2-Гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 126



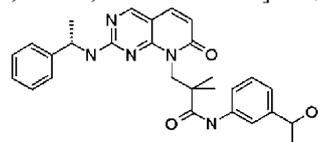
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (с, 1H), 8,37 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,35-7,42 (м, 1H), 7,25-7,34 (м, 3H), 7,10-7,22 (м, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,13-5,29 (м, 1H), 4,57 (т, J=5,57 Гц, 1H), 4,22-4,38 (м, 2H), 2,97-3,18 (м, 4H), 1,41-1,52 (м, 3H), 1,01-1,06 (м, 3H), 0,93-0,98 (м, 3H). ЖХМС: m/z 410 [M+H]⁺ в.у. 4,78 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₂H₂₈N₅O₃ [M+H]⁺ 410,2187 найдено 410,2186;

N-(3-Гидроксипропил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=N-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-3-пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 127



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,54 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,39 (т, J=5,49 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,18 (кв, J=6,96 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,14-5,36 (м, J=4,42, 7,17, 7,17 Гц, 1H), 4,19-4,50 (м, 3H), 3,36 (м, 2H), 2,97-3,16 (м, 2H), 1,38-1,60 (м, 5H), 0,94-1,10 (м, 6H). ЖХМС: m/z 424 [M+H]⁺ в.у. 4,85 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₃H₃₀N₅O₃ [M+H]⁺ 424,2343 найдено 424,2349;

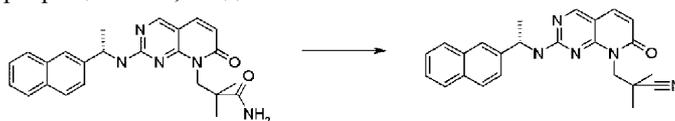
N-[3-(1-Гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)ил]пропанамид [(I), X=N, R₂=N-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-пропанамид, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] соед. 128



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=9,07-9,26 (м, 1H), 8,47-8,59 (м, 1H), 8,29 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,42-7,62 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,06-7,33 (м, 5H), 7,00 (д, J=7,63 Гц, 1H), 6,13-6,26 (м, 1H), 4,93-5,27 (м, 1H), 4,54-4,74 (м, 1H), 4,34-4,49 (м, 2H), 1,26-1,33 (м, 6H), 1,16 (шс, 3H), 1,07 (шс, 3H). ЖХМС: m/z 486 [M+H]⁺ в.у. 5,71 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₂N₅O₃ [M+H]⁺ 486,25 найдено 486,2493.

Пример 11.

2,2-Диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаннитрил [(I), X=N, R₂=2,2-диметил-3-пропаннитрил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] превращение 10, соед. 129

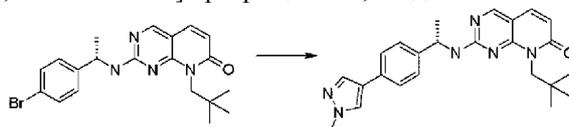


Раствор 2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамид (10 мг, 0,02 ммоль) в 1 мл трифторуксусного ангидрида нагревают при 100°C в течение 1 ч. Реакция подходит к завершению, растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: ДХМ/EtOAc/EtOH: 60/35/5) с получением указанного в заголовке соединения (7,5 г, 90% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,23-8,70 (м, 2H), 7,81-7,94 (м, 4H), 7,73 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,34-7,53 (м, 2H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,18-5,51 (м, J=7,05, Гц, 1H), 4,20-4,57 (м, 2H), 1,56 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,04-1,49 (м, 6H). ЖХМС: m/z 398 [M+H]⁺ в.у. 6,37 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₄N₅O [M+H]⁺ 398,1976 Найдено 398,1985.

Пример 12.

8-(2,2-Диметилпропил)-2-{{(1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=1-метил-1H-пиразол-4-ил, R_{6b}=H, R₈=H, R₃=R₄=R₅=H] превращение 5, соед. 130



В 5 мл микроволновой пробирке раствор 2-{{(1S)-1-(4-бромфенил)этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (30 мг, 0,07 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (29 мг, 0,24 ммоль), Cs₂CO₃ (46 мг, 0,14 ммоль) в диоксане (2 мл) барботируют N₂ в течение 3 мин, затем добавляют Cl₂Pd(dppf)CH₂Cl₂ (5 мг, 0,007 ммоль). Закрытую крышкой пробирку нагревают до 100°C в течение 4 ч. После охлаждения реакцию смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и промывают водой (10 мл). После разделения, водную фазу экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (ДХМ/EtOAc 8/2) с получением беловатого твердого вещества (14,5 мг, 50% выход).

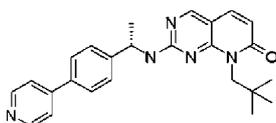
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,07-8,42 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (д, J=0,46 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 2H), 7,35 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,15 Гц, 1H), 4,95-5,34 (м, J=6,98, Гц, 1H), 3,99-4,29 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,65-0,98 (м, 9H).

ЖХМС: m/z 417 [M+H]⁺ в.у. 6,05 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₉N₆O [M+H]⁺ 417,2398 найдено

417,24.

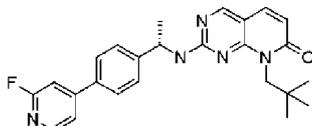
Согласно той же методике, получают следующие соединения:

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(пиридин-4-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=пиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 131



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,51-8,65 (м, 3H), 8,46 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,76 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,60-7,70 (м, 3H), 7,53 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,97-5,42 (м, 1H), 3,88-4,38 (м, 2H), 1,45-1,55 (м, 3H), 0,52-1,04 (м, 9H). ЖХМС: m/z 414 [M+H] $^+$ в.у. 6,05 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 414,2289 найдено 414,2293;

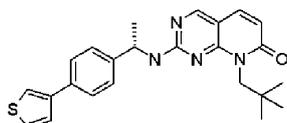
8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=2-фторпиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 132



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,50-8,63 (м, 1H), 8,47 (д, J=7,47 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,34 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,60-7,71 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 6,23 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,03-5,40 (м, 1H), 3,88-4,32 (м, 2H), 1,50 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,55-1,01 (м, 9H).

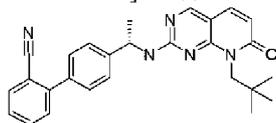
ЖХМС: m/z 432 [M+H] $^+$ в.у. 6,72 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 432,2194 найдено 432,2197;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=тиофен-3-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 133



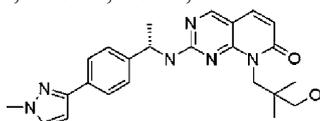
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,47-8,66 (м, 1H), 8,41 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=1,37, 2,90 Гц, 1H), 7,62-7,72 (м, 2H), 7,61 (дд, J=3,05, 5,03 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=1,22, 5,03 Гц, 1H), 7,36-7,45 (м, 2H), 7,34 (д, J=8,39 Гц, 1H), 6,23 (дд, J=6,25, 9,15 Гц, 1H), 4,85-5,38 (м, 1H), 3,84-4,33 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,60-0,99 (м, 9H). ЖХМС: m/z 419 [M+H] $^+$ в.у. 7,39 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{OS}$ [M+H] $^+$ 419,19 найдено 419,1909.

4'-[(1S)-1-{[8-(2,2-Диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бифенил-2-карбонитрил [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=фенил-2-карбонитрил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 134



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=0,76, 7,78 Гц, 1H), 7,77 (дт, J=1,30, 7,74 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,54 (шс, 4H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,17 (квин, J=6,75 Гц, 1H), 3,93-4,33 (м, 2H), 1,53 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,44-1,12 (м, 9H). ЖХМС: m/z 438 [M+H] $^+$ в.у. 7,1 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}$ [M+H] $^+$ 438,2289 найдено 438,229;

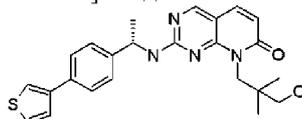
8-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=1-метил-1H-пиразол-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 135



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,51-8,65 (м, 1H), 8,17-8,46 (м, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,72 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,43-7,52 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,89-5,37 (м, J=7,24, 7,24 Гц, 1H), 4,60 (шс, 1H), 4,13 (шс, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,07 (д, J=5,49 Гц, 2H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,45-0,94 (м, 6H). ЖХМС: m/z 433 [M+H] $^+$ в.у. 5,24 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+H] $^+$ 433,2347 най-

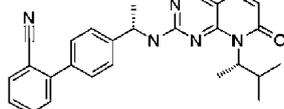
дено 433,235;

8-(3-Гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7 (8H)-он [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=тиофен-3-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 136



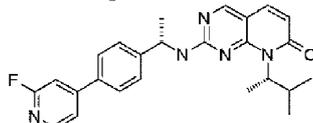
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,53-8,69 (м, 1H), 8,14-8,51 (м, 1H), 7,80 (дд, J=1,14, 2,82 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,57-7,62 (м, 1H), 7,49-7,53 (м, 1H), 7,25-7,48 (м, 2H), 6,20-6,32 (м, 1H), 5,15 (т, J=6,86 Гц, 1H), 4,51-4,71 (м, 1H), 4,05-4,33 (м, 2H), 3,08 (д, J=5,34 Гц, 2H), 1,41-1,53 (м, 3H), 0,47-0,96 (м, 6H). ЖХМС: m/z 435 [M+H]⁺ в.у. 6,52 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₄H₂₇N₆O₂ [M+H]⁺ 435,1849 найдено 435,1852;

4'-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]бифенил-2-карбонитрил [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=фенил-2-карбонитрил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 165



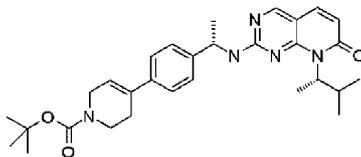
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,93 (дд, J=0,76, 7,78 Гц, 1H), 7,77 (дт, J=1,30, 7,74 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,56-7,60 (м, 2H), 7,54 (шс, 4H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,17 (квин, J=6,75 Гц, 1H), 3,93-4,33 (м, 2H), 1,53 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,44-1,12 (м, 9H). ЖХМС: m/z 438 [M+H]⁺ в.у. 6,96 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₂₈N₅O [M+H]⁺ 438,2289 найдено 438,2296.

2-((1S)-1-[4-(2-Фторпиридин-4-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=2-фторпиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 166



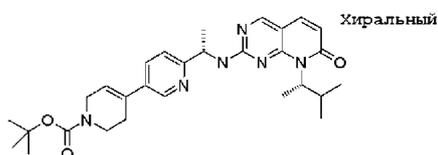
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55-8,61 (м, 1H), 8,40 (д, J=7,47 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,30 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,42-7,52 (м, 2H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,99- 5,07 (м, 1H), 4,87-4,96 (м, 1H), 4,73-4,80 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 1H), 1,55 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,0-1,08 (м, 3H), 0,59-0,72 (м, 3H), 0,01 (д, J=6,41 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 432 [M+H]⁺ в.у. 6,68 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₂₇FN₅O [M+H]⁺ 432,2194 найдено 432,2197.

трет-Бутил 4-[4-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]фенил}-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=трет-бутил 3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 167



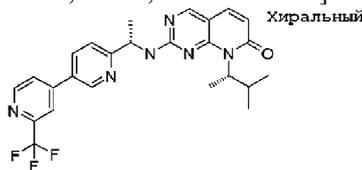
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55-8,61 (м, 1H), 8,40 (д, J=7,47 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,30 Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,62-7,68 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,42-7,52 (м, 2H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,99- 5,07 (м, 1H), 4,87-4,96 (м, 1H), 4,73-4,80 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 1H), 1,55 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,0-1,08 (м, 3H), 0,59-0,72 (м, 3H), 0,01 (д, J=6,41 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 518 [M+H]⁺ в.у. 7,75 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₄₀N₅O₃ [M+H]⁺ 518,3126 Найдено 518,3115.

трет-Бутил 6-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино)этил]-3',6'-дигидро-3,4'-бипиридин-1'(2'H)-карбоксилат [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=трет-бутил 3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 193



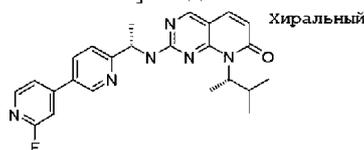
ЖХМС: m/z 519 $[M+H]^+$ в.у. 6,82 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{29}H_{39}M_6O_3$ $[M+H]^+$ 519,3078 найдено 519,3085.

8-[(2S)-3-Метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[2'-(трифторметил)-3,4'-бипиридин-6-ил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=2-трифторметилпиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 196



1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =9,10 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,43 (д, J=6,56 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,39 Гц, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,96 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,85 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,39 Гц, 1H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 4,70-5,07 (м, 2H), 1,40-1,59 (м, 4H), 0,93-1,02 (м, 3H), 0,59 (д, J=6,25 Гц, 3H), -0,01 (д, J=6,25 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 483 $[M+H]^+$ в.у. 6,29 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{25}H_{26}F_3N_6O$ $[M+H]^+$ 483,2115 найдено 483,213.

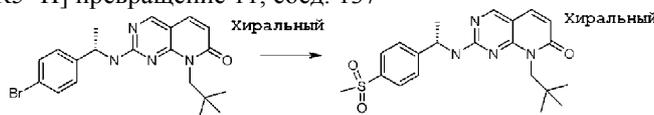
2-((1S)-1-(2'-Фтор-3,4'-бипиридин-6-ил)этил)амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=2-фторпиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] соед. 197



ЖХМС: m/z 433 $[M+H]^+$ в.у. 5,77 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $C_{24}H_{26}FN_6O$ $[M+H]^+$ 433,2147 найдено 433,215.

Пример 13.

8-(2,2-Диметилпропил)-2-((1S)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=метилсульфонил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H] превращение 11, соед. 137

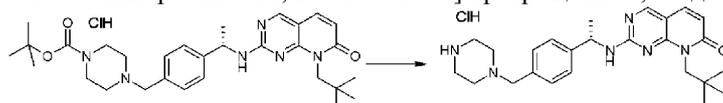


В 5 мл микроволновой пробирке к раствору 2-((1S)-1-(4-бромфенил)этил)амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (30 мг, 0,07 ммоль) добавляют метансульфинат натрия (22 мг, 0,21 ммоль), CuI (41 мг, 0,21 ммоль) в ДМСО (2 мл). Закрытую крышечкой пробирку нагревают при 120°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляют EtOAc (10 мл) и промывают водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагируют EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (ДХМ/EtOAc 8/2) с получением беловатого твердого вещества (10 мг, 35% выход).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,68 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,24 Гц, 2H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,00-5,43 (м, J=7,02, 7,02 Гц, 1H), 3,82-4,32 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 1,49 (д, J=7,17 Гц, 3H), 0,51-0,98 (м, 9H). ЖХМС: m/z 415 $[M+H]^+$ в.у. 5,51 мин. МСВР (ПЭР) рассч. для $C_{21}H_{27}N_4O_3S$ $[M+H]^+$ 415,1799 найдено 415,1797.

Пример 14.

Гидрохлорид 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-пиперазин-1-илметилфенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $CH_2NR_7R_8$, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R3=R4=R5=H] превращение 6, соед. 138



К раствору трет-бутилового эфира 4-(4-((S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил)бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соед. 59) (65,0 мг, 0,122 ммоль) в смеси диоксана (3,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляют HCl (4M в диоксане, 0,6 мл). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре и затем концентрируют досуха с получением белого твердого вещества, которое сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (57,0 мг, количественный).

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =11,72 (шс, 1H), 9,32 (шс, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,32 Гц, 1H),

7,68 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,54 (шс, 2H), 7,47 (д, J=7,63 Гц, 2H), 6,24 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,14 (квин, J=6,90 Гц, 1H), 3,93-4,54 (м, 5H), 3,28-3,52 (м, 5H), 1,47 (д, J=7,17 Гц, 3H), 0,79 (шс, 9H). ЖХМС (ВЭЖХ Способ 1): m/z 435 [M+H]⁺ @ в.у. 5,17 мин. МСВР (ПЭР) расщ. для C₂₅H₃₅N₄O₃S [M+H]⁺ 415,1799 найдено 415,1797.

Пример 15.

2-{(S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] превращение 7, соед. 139



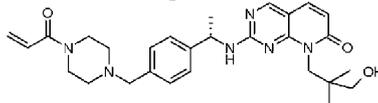
К раствору гидрохлорида 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-пиперазин-1-илметил-фенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (55,0 мг, 0,12 ммоль) и ДИПЭА (0,04 мл, 0,24 ммоль) в ДХМ (1,0 мл) добавляют акрилоилхлорид (0,01 мл, 0,13 ммоль) при 0°C. Через 30 мин реакцию гасят водой. Смесь экстрагируют ДХМ, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/ДХМ) указанного в заголовке продукта в виде белой пены (37,5 мг, 66% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,76 (дд, J=10,4, 16,7 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=2,4, 16,7 Гц, 1H), 5,65 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,2 Гц, 1H), 4,40-3,87 (м, 2H), 3,50 (д, J=17,5 Гц, 4H), 3,44 (с, 2H), 2,31 (шс, 4H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,05-0,53 (м, 9H).

ЖХМС: m/z 489 [M+H]⁺ @ в.у. 5,88 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 489,2973 найдено 489,2966.

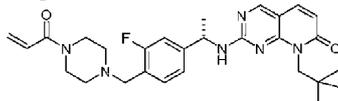
Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

2-{(S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=3-гидрокси-2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 140



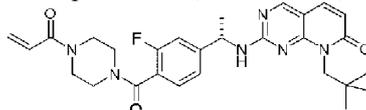
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,76 (дд, J=10,5, 16,6 Гц, 1H), 6,26 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=2,4, 16,7 Гц, 1H), 5,65 (дд, J=2,4, 10,4 Гц, 1H), 5,11 (квин, J=6,9 Гц, 1H), 4,56 (шс, 1H), 4,20-4,00 (м, 2H), 3,51 (д, J=14,2 Гц, 4H), 3,43 (с, 2H), 3,03 (шс, 2H), 2,31 (шс, 4H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,93-0,58 (м, 6H). ЖХМС: m/z 505 [M+H]⁺ @ в.у. 5,01 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₆N₆O₃ [M+H]⁺ 505,2922 найдено 505,2922;

2-{[(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 141



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,59 (с, 1H), 8,38 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,70 Гц, 1H), 7,08-7,23 (м, 2H), 6,76 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,24 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=2,29, 10,37 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,13 Гц, 1H), 3,90-4,33 (м, 2H), 3,43-3,60 (м, 6H), 2,34 (шс, 4H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,92 (шс, 3H), 0,69 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 507 [M+H]⁺ @ в.у. 5,98 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₆N₆O₃ [M+H]⁺ 507,2879 найдено 507,2874;

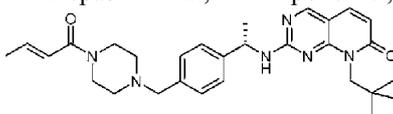
2-{[(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторфенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-C(O)NR7R8, R6b=F, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 142



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,61 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,34-7,45 (м, 1H), 7,30 (д, J=6,86 Гц, 2H), 6,63-6,91 (м, 1H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=2,29, 16,78 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,11 (квин, J=6,67 Гц, 1H), 3,89-4,32 (м, 2H), 3,39-3,78 (м, 6H), 3,22 (шс, 2H), 1,48 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,93 (шс, 3H), 0,73 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 521 [M+H]⁺ @ в.у. 5,44 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₄FN₆O₃ [M+H]⁺ 521,2671 найдено 521,2672;

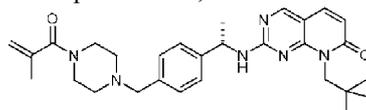
2-{[(1S)-1-[4-({4-(2E)-бут-2-еноил}пиперазин-1-ил)метил]фенил]этил}амино}-8-(2,2-диметилпро-

пил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-C(O)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=пропенил, R3=R4=R5=H] соед. 143



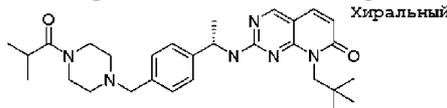
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,64 (квд, J=6,90, 14,90 Гц, 1H), 6,46 (квд, J=1,50, 14,95 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,20 Гц, 1H), 3,92-4,37 (м, 2H), 3,44-3,62 (м, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,25-2,33 (м, 4H), 1,82 (дд, J=1,68, 6,8 Гц, 3H), 1,46 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,92 (шс, 3H), 0,73 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 503 [M+H]⁺ @ в.у. 6,11 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 503,3129 найдено 503,3117;

8-(2,2-Диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(4-{[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-C(O)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=метилвинил, R3=R4=R5=H] соед. 144



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,15 (квин, J=1,40 Гц, 1H), 5,07 (квин, J=6,83 Гц, 1H), 4,92 (шс, 1H), 3,89-4,33 (м, 2H), 3,44 (шс, 6H), 2,30 (шс, 4H), 1,81 (с, 3H), 1,45 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,92 (шс, 3H), 0,73 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 503 [M+H]⁺ @ в.у. 6,20 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 503,3129 найдено 503,3122;

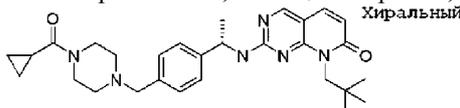
8-(2,2-Диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(4-{[4-(2-метилпропаноил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R7=4-пиперазин-1-ил, R11=2-изопропил, R3=R4=R5=H] соед. 157



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,13-7,28 (м, 2H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=6,9 Гц, 1H), 3,86-4,34 (м, 2H), 3,43 (с, 2H), 3,43 (шс, 4H), 2,82 (спт, J=6,6 Гц, 1H), 2,32 (шс, 2H), 2,25 (шс, 2H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,95 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,74 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 505 [M+H]⁺ @ в.у. 6,28 мин.

МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₄₁N₆O₂ [M+H]⁺ 505,3286 Найдено 505,3286;

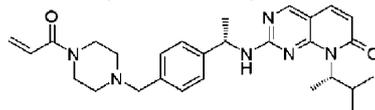
2-{[(1S)-1-(4-{[4-(Циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R7=4-пиперазин-4-ил, R11=циклопропил, R3=R4=R5=H] соед. 158



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,58 (с, 1H), 8,36 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,06 (квин, J=7,1 Гц, 1H), 3,89-4,32 (м, 2H), 3,63 (шс, 2H), 3,44 (с, 2H), 3,42 (шс, 2H), 2,35 (шс, 2H), 2,26 (шс, 2H), 1,86-1,99 (м, 1H), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,74 (шс, 9H), 0,57-0,74 (м, 4H). ЖХМС: m/z 503 [M+H]⁺ @ в.у. 6,07 мин

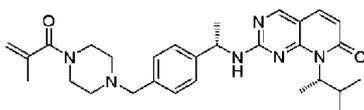
МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 503,3129 найдено 503,3137;

2-{(S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=-(S)-1,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 161



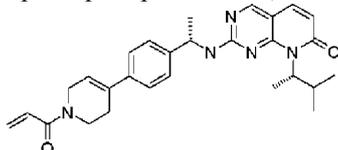
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,20-7,33 (м, 4H), 6,76 (дд, J=16,6, 10,4 Гц, 1H), 6,10-6,22 (м, 1H), 6,07 (дд, J=16,6, 2,3 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 4,78-5,07 (м, 2H), 3,41-3,55 (м, 6H), 2,30 (шс, 4H), 1,36-2,07 (м, 4H), 0,07-1,09 (м, 9H). ЖХМС: m/z 489 [M+H]⁺ @ в.у. 5,77 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₆N₆O₂ [M+H]⁺ 489,2973 найдено 489,2973;

8-((S)-1,2-Диметилпропил)-2-((S)-1-[4-[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-илметил]фенил]этиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R2=-(S)-1,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=метилвинил, R3=R4=R5=H] соед. 162



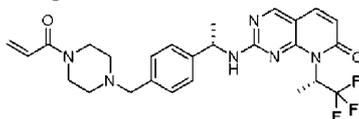
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,56 (с, 1H), 7,20-7,35 (м, 4H), 6,10-6,22 (м, 1H), 4,75-5,16 (м, 4H), 3,27-3,47 (м, 6H), 2,32 (шс, 4H), 1,80-1,85 (м, 3H), 1,00-1,55 (м, 4H), 0,07-0,86 (м, 9H). ЖХМС: m/z 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,08 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 503,3129 найдено 503,3136;

2-((1S)-1-[4-(1-Акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, R6b=H, R8=H, R3=R4=R5=H)] Соед. 168



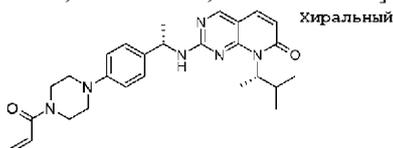
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,40 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,23-7,42 (м, 4H), 6,88 (дд, J=10,68, 18,30 Гц, 1H), 6,21 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,04-6,16 (м, 2H), 5,70 (дд, J=2,29, 10,68 Гц, 1H), 4,95- 5,10 (м, 1H), 4,74-4,87 (м, 1H), 4,24 (шс, 1H), 4,14 (шс, 1H), 2,44 (м, 2H), 1,86-1,94 (м, 1H), 1,47 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,99-1,14 (м, 3H), 0,70 (д, J=6,41 Гц, 3H), 0,05 (д, J=6,41 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,24 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 472,2707 найдено 472,2700;

2-(((1S)-1-[4-((4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{CH}_2\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 169



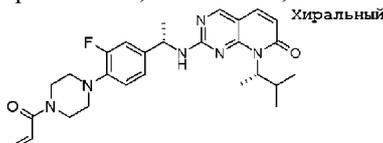
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,63 (м, 2H), 7,72 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,22- 7,35 (м, 4H), 6,76 (дд, J=10,37, 18,91 Гц, 1H), 6,18 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,01-6,10 (м, 2H), 5,65 (дд, J=2,29, 10,37 Гц, 1H), 4,79 (квин, J=6,71 Гц, 1H), 3,42-3,54 (м, 6H), 2,27-2,31 (м, 4H), 1,87 (д, J=7,17 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,86 Гц, 3H), 1,36 (д, J=7,17 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,71 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 515,2377 найдено 515,2363.

2-(((1S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{NR}7\text{R}8$, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 175



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,55 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,69 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,69 Гц, 1H), 6,90 (д, J=8,69 Гц, 2H), 6,84 (дд, J=10,45, 16,55 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,12 (дд, J=2,29, 16,78 Гц, 1H), 5,69 (дд, J=2,30, 10,50 Гц, 1H), 5,11-5,22 (м, 1H), 4,76-4,96 (м, 1H), 3,66 (д, J=18,00 Гц, 4H), 3,06 (шс, 4H), 1,39-1,53 (м, 4H), 0,98-1,21 (м, 3H), 0,60-0,80 (м, 3H), 0,13 (д, J=6,24 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 475 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,96 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475,2816 Найдено 475,2813.

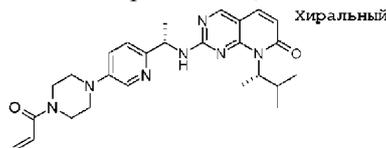
2-(((1S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-3-фторфенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4- $\text{NR}7\text{R}8$, R6b=F, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 179



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,57 (с, 1H), 8,28-8,45 (м, 1H), 7,64-7,68 (м, 1H), 6,92-7,18 (м, 3H), 6,83 (дд, J=10,45, 16,40 Гц, 1H), 6,10-6,24 (м, 2H), 5,70 (дд, J=2,06, 10,45 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 4,79 (м, 1H), 3,68 (д, J=16,93 Гц, 4H), 2,92 (шс, 4H), 1,95 (м, 1H), 1,42-1,51 (м, 3H), 0,99-1,16 (м, 3H), 0,11 (д, J=6,56 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 493 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,07 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 493,2722 найдено 493,2736.

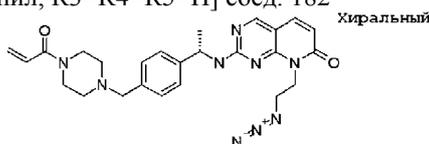
2-(((1S)-1-[6-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-3-ил, R1a=H,

R1b=Me, R6a=4-NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 181



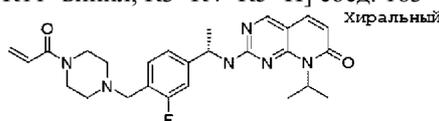
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,15 (шс, 1H), 7,65 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,49 (м, 1H), 6,80-6,87 (м, 2H), 5,70 (дд, J=2,70, 10,3 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 4,81 (м, 1H), 3,62 (д, J=19,52 Гц, 4H), 3,44 (шс, 4H), 2,10 (м, 1H), 1,44-1,51 (м, 3H); 0,99-1,07 (м, 3H); 0,55-0,65 (м, 3H), 0,17 (д, J=6,41 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 476 [M+H]⁺ @ в.у. 5,49 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₄N₇O₂ [M+H]⁺ 476,2769 найдено 476,2777.

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-азидоэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2-азидоэтил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 182



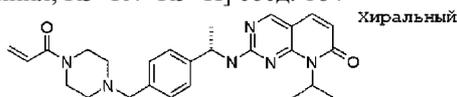
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,60 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 7,63-7,73 (м, 1H), 7,17-7,37 (м, 2H), 6,75 (дд, J=10,22, 16,78 Гц, 1H), 6,12-6,29 (м, 2H), 6,08 (дд, J=2,36, 16,70 Гц, 1H), 5,26 (м, 2H), 5,04 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,17-4,37 (м, 2H), 3,34-3,71 (м, 6H), 2,20-2,34 (м, 4H), 1,41-1,49 (м, 3H). ЖХМС: m/z 488 [M+H]⁺ @ в.у. 5,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₃₃N₉O₂ [M+H]⁺ 488,22517 найдено 488,2525.

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=F, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 183



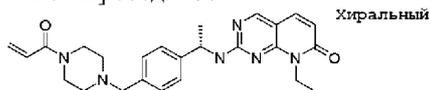
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57 (с, 1H), 8,37 (д, J=6,71 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,47 Гц, 1H), 7,10-7,24 (м, 2H), 6,75 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,17 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=1,83, 16,47 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=1,98, 10,37 Гц, 1H), 5,49 (шм, 1H), 4,99 (квин, J=6,98 Гц, 1H), 3,49 (шс, 6H), 2,31 (шс, 4H), 1,48 (д, J=6,86 Гц, 9H). ЖХМС: m/z 479 [M+H]⁺ @ в.у. 6,74 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₂FN₆O₂ [M+H]⁺ 479,2566 Найдено 479,2577.

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 184



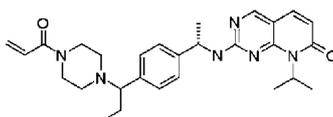
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (с, 1H), 8,36 (д, J=6,86 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,47 Гц, 2H), 6,76 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=1,98, 16,62 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=1,98, 10,52 Гц, 1H), 5,50 (шс, 1H), 5,0 (м, 1H), 3,50 (шс, 4H), 3,42 (шс, 2H), 2,28 (шс, 4H), 1,44-1,52 (м, 9H). ЖХМС: m/z 461 [M+H]⁺ @ в.у. 5,29 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺ 461,266 Найдено 461,2661.

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 186



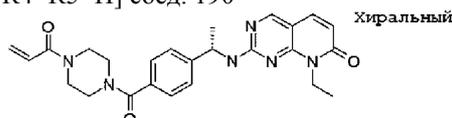
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,58 (с, 1H), 8,43 (д, J=7,02 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,78 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,75 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=2,21, 16,62 Гц, 1H), 5,65 (дд, J=2,21, 10,52 Гц, 1H), 5,02 (квин, J=7,05 Гц, 1H), 3,49 (м, 6H), 3,42 (с, 2H), 2,29 (шс, 4H), 1,47 (д, J=7,17 Гц, 3H), 0,90 (т, J=6,86 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 447 [M+H]⁺ @ в.у. 4,92 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₃₁N₆O₂ [M+H]⁺ 447,2503 найдено 447,2518.

2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] соед. 187



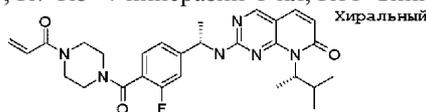
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,56 (с, 1H), 8,34 (д, J =6,85 Гц, 1H), 7,62 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,30 (д, J =7,63 Гц, 2H), 7,14 (д, J =7,63 Гц, 2H), 6,69 (дд, J =10,98, 17,54 Гц, 1H), 6,15 (д, J =9,30 Гц, 1H), 6,01 (дд, J =1,98, 17,54 Гц, 1H), 5,59 (дд, J =1,98, 10,98 Гц, 1H), 5,44 (шс, 1H), 4,98 (шс, 1H), 3,40-3,52 (шм, 4H), 3,222-3,26 (м, 1H), 2,28 (шс, 4H), 1,80-1,89 (м, 1H), 1,61-1,67 (м, 1H), 1,44-1,52 (м, 9H), 0,65-0,72 (м, 3H). ЖХМС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 7,09 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2973 найдено 489,2981

2-[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 190



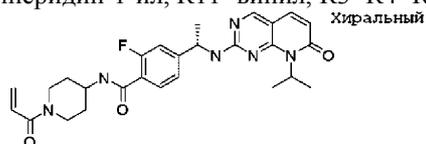
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,59 (с, 1H), 8,50 (д, J =7,17 Гц, 1H), 7,68 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,47 (д, J =8,08 Гц, 2H), 7,37 (д, J =8,08 Гц, 2H), 6,61-6,95 (м, 1H), 6,22 (д, J =9,30 Гц, 1H), 6,12 (дд, J =2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,70 (д, J =10,83 Гц, 1H), 5,05 (кв, J =7,1 Гц, 1H), 3,99-4,27 (м, 2H), 3,57 (шс, 8H), 1,49 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,89 (т, J =6,63 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,58 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,2296 найдено 461,2306

2-[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторфенил}этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=F, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 191



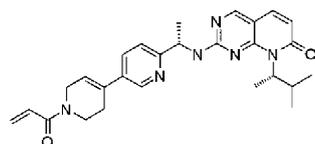
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,60 (с, 1H), 8,41 (д, J =6,25 Гц, 1H), 7,66 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,37 (д, J =7,32 Гц, 1H), 7,18-7,32 (м, 2H), 6,68-6,86 (м, 1H), 6,24 (д, J =9,30 Гц, 1H), 6,11 (дд, J =2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,66-5,73 (м, 1H), 5,01 (кв, J =7,1 Гц, 1H), 4,77-4,99 (м, 1H), 3,45-3,69 (м, 6H), 3,18-3,25 (м, 2H), 1,91 (м, 1H), 1,50 (д, J =6,86 Гц, 3H), 0,76 (д, J =5,80 Гц, 3H), 0,64 (д, J =5,80 Гц, 3H), 0,12 (д, J =5,80 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,44 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521,2671 найдено 521,2684.

N-(1-Акрилоилпиперидин-4-ил)-2-фтор-4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамид [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CONR7R8, R6b=H, R7=H, R8=4-пиперидин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 192



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, J =7,32 Гц, 1H), 8,15 (д, J =7,78 Гц, 1H), 7,63 (д, J =9,46 Гц, 1H), 7,49 (т, J =7,40 Гц, 1H), 7,27 (д, J =9,76 Гц, 2H), 6,81 (дд, J =10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,17 (д, J =8,85 Гц, 1H), 6,08 (дд, J =2,36, 16,70 Гц, 1H), 5,66 (дд, J =2,36, 10,45 Гц, 1H), 5,54 (шс, 1H), 5,06 (квин, J =7,00 Гц, 1H), 4,27 (д, J =12,51 Гц, 1H), 3,92-4,01 (м, 2H), 3,18 (т, J =11,90 Гц, 1H), 2,84 (т, J =11,74 Гц, 1H), 1,82 (шс, 2H), 1,51 (д, J =4,88 Гц, 2H), 1,48 (д, J =7,02 Гц, 3H), 1,36 (шс, 6H). ЖХМС: m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 9,44 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2515 найдено 506,2528.

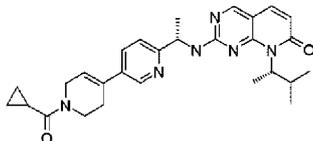
2-[(1S)-1-(1'-Акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 194



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,34 (д, J =6,25 Гц, 1H), 7,62-7,80 (м, 2H), 7,21 (д, J =8,24 Гц, 1H), 7,46 (д, J =8,24 Гц, 2H), 6,89 (дд, J =10,37, 16,93 Гц, 1H), 6,09-6,23 (м, 3H), 5,70 (дд, J =2,29, 16,93 Гц, 1H), 4,97 (квин, J =6,90 Гц, 1H), 4,70-4,77 (м, 1H), 4,27 (шм, 1H), 4,15-4,27 (шм, 1H), 3,71-3,79 (м, 2H), 2,52-2,55 (м, 2H), 1,48-1,60 (м, 4H), 0,97-1,03 (м, 3H), 0,57-0,63 (м, 3H), 0,01 (д, J =6,71 Гц,

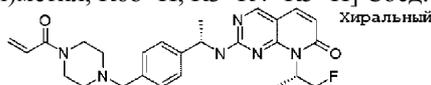
3Н). ЖХМС: m/z 473 $[M+H]^+$ в.у. 5,28 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{27}H_{33}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 473,266 Найдено 473,2667;

2-({(1S)-1-[1'-(Циклопропилкарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил]этил}амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-3-метилбутан-2-ил, A=пиридин-2-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(1-циклопропилкарбонил 1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 195



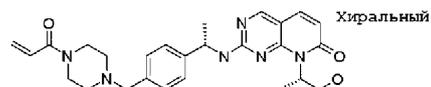
ЖХМС: m/z 487 $[M+H]^+$ в.у. 5,52 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{28}H_{35}N_6O_2$ $[M+H]^+$ 487,2816 Найдено 487,2813;

2-{{(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил]этил}амино}-8-[(2S)-1-фторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-1-фторпропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 198



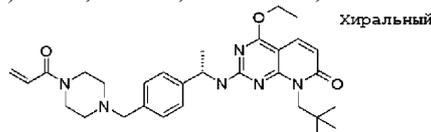
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,47 (д, J=5,64 Гц, 1H), 7,68 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,21-7,37 (м, 4H), 6,75 (дд, J=10,29, 16,70 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=2,21, 16,70 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=2,21, 10,29 Гц, 1H), 4,91 (тд, J=6,48, 12,96 Гц, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,38-3,60 (м, 8H), 2,30 (шс, 4H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,05 (дд, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 479 $[M+H]^+$ в.у. 5,94 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{32}FN_6O_2$ $[M+H]^+$ 479,2566 Найдено 479,2572;

2-{{(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил]этил}амино}-8-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридо[2,3-и]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=(2S)-1-гидроксипропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 199



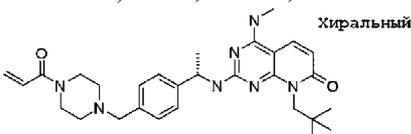
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 7,63 (д, J=9,00 Гц, 1H), 7,19-7,49 (м, 4H), 6,76 (дд, J=10,52, 16,78 Гц, 1H), 6,04-6,22 (шм, 2H), 5,61-5,77 (шм, 1H), 5,27 (шс, 1H), 5,01 (м, 1H), 4,68-4,79 (шм, 1H), 4,42-4,52 (шм, 1H), 4,17-4,37 (шм, 2H), 3,39-3,60 (м, 6H), 2,29 (м, 4H), 1,36-1,51 (м, 6H). ЖХМС: m/z 477 $[M+H]^+$ в.у. 4,37 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{26}H_{32}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 477,2609 найдено 477,2605;

2-{{(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил]этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-этоксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=O этил, R4=R5=H] Соед. 201



1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,19 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,18-7,28 (м, 2H), 6,76 (дд, J=10,29, 16,70 Гц, 1H), 6,05-6,10 (м, 2H), 5,64-5,68 (м, 1H), 4,98-5,23 (м, 1H), 4,28-4,53 (м, 2H), 4,02 (дд, J=7,17, 15,56 Гц, 2H), 3,46-3,56 (м, 4H), 3,40-3,46 (м, 2H), 2,31 (шс, 4H), 1,42-1,49 (м, 6H), 1,37 (т, J=7,09 Гц, 3H), 0,73 (шм, 6H). ЖХМС: m/z 533 $[M+H]^+$ в.у. 10,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{30}H_{41}N_6O_3$ $[M+H]^+$ 533,3235 найдено 533,3249;

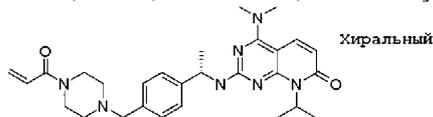
2-{{(1S)-1-[4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил]этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-он [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=N-Метил, R4=R5=H] Соед. 202



1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,72-7,89 (м, 1H), 7,53-7,64 (м, 1H), 7,32 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,15-7,29 (м, 4H), 6,76 (дд, J=4,27, 10,49, 16,66 Гц, 1H), 6,03-6,18 (м, 1H), 5,99 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,60-5,71 (м, 1H), 4,88 (дкв, J=7,32, 7,63 Гц, 1H), 4,11 (дд, J=5,19 Гц, 2H), 3,51 (шс, 4H), 3,44 (д, J=6,86 Гц, 2H), 2,90 (д, J=4,27 Гц, 3H), 2,32 (шс, 4H), 1,31 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,90 (шс, 3H), 0,73 (шс, 6H).

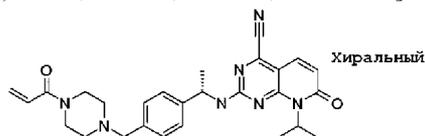
ЖХМС: m/z 518 $[M+H]^+$ в.у. 10,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $C_{29}H_{40}N_7O_2$ $[M+H]^+$ 518,3238 найдено 518,3239;

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-(диметиламино)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=N, N-диМетил, R4=R5=H] Соед. 203



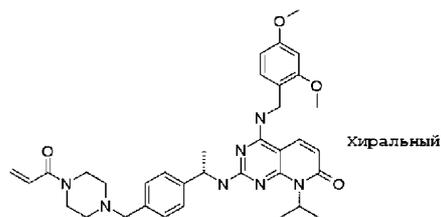
ЖХМС: m/z 505 [M+H]⁺ в.у. 6,05 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₈H₃₈N₇O₂ [M+H]⁺ 504,3082 найдено 504,3095;

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-карбонитрил [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=CN, R4=R5=H] Соед. 204



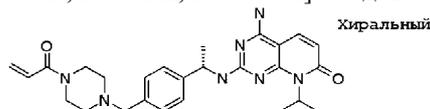
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,66 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,76 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,35 (д, J=9,46 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=2,36, 16,70 Гц, 1H), 5,64 (дд, J=2,36, 10,45 Гц, 1H), 4,98 (д, J=6,56 Гц, 1H), 3,50 (шс, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,28 (шс, 4H), 1,48 (д, J=7,17 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 486 [M+H]⁺ в.у. 6,18 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₇H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺ 486,2612 найдено 486,2614;

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=(2,4-диметоксибензил)амино, R4=R5=H] Соед. 205



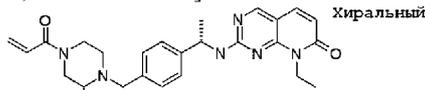
ЖХМС: m/z 626 [M+H]⁺ в.у. 6,67 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₃₅H₄₃N₇O₄ [M+H]⁺ 626,345 найдено 626,3475;

2-{[(1S)-1-{4-[(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-амино-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=NH₂, R4=R5=H] Соед. 206



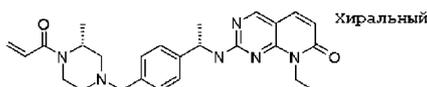
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,82 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,75 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,07 (дд, J=2,21, 16,70 Гц, 1H), 5,91 (шс, 1H), 4,98 (д, J=13,88 Гц, 1H), 3,49 (д, J=6,56 Гц, 6H), 2,29 (шс, 4H), 1,17-1,58 (м, 9H). ЖХМС: m/z 476 [M+H]⁺ в.у. 4,81 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₆H₃₄N₇O₂ [M+H]⁺ 476,2769 найдено 476,2777;

2-{[(1S)-1-(4-{[(2R)-4-Акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(2R)-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 207



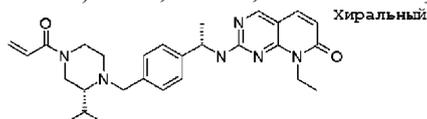
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, J=7,17 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,78 Гц, 2H), 7,23 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,63-6,90 (м, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,01-6,14 (м, 1H), 5,57-5,71 (м, 1H), 5,01 (квин, J=6,30 Гц, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,03 (дд, J=6,25, 10,68 Гц, 3H), 0,89 (кв, J=6,81 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 461 [M+H]⁺ в.у. 5,13 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺ 461,266 Найдено 461,2656;

2-{[(1S)-1-(4-{[(3R)-4-Акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил]метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(3R)-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 208



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 6,63-6,90 (м, 1H), 6,20 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 6,01-6,14 (м, 1H), 5,57-5,71 (м, 1H), 5,01 (квин, $J=6,30$ Гц, 1H), 1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,03 (дд, $J=6,25, 10,68$ Гц, 3H), 0,89 (кв, $J=6,81$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,61 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,266 Найдено 461,2655;

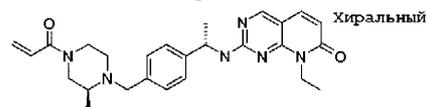
2-([(1S)-1-(4-((2R)-4-Акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этил]амино)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(2R)-(4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 209



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, $J=6,86$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,59-6,85 (м, 1H), 6,20 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=16,62$ Гц, 1H), 5,65 (дд, $J=11,29, 19,37$ Гц, 1H), 5,00 (шс, 1H), 4,14-4,28 (м, 3H), 3,95-4,08 (м, 4H), 3,71- 3,80 (м, 2H), 3,08-3,20 (м, 1H), 2,87-2,95 (м, 1H), 2,11- 2,20 (м, 1H), 1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,74-1,08 (м, 9H). ЖХМС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,25 мин. МСВР

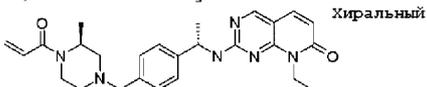
(ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2973 найдено 489,298;

2-([(1S)-1-(4-((2S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил]амино)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=Этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(2R)-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 210



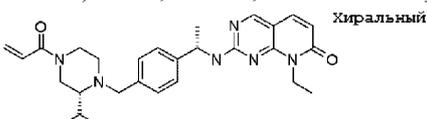
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, $J=7,47$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,65-6,87 (м, 1H), 6,20 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=17,23$ Гц, 1H), 5,64 (т, $J=8,70$ Гц, 1H), 5,02 (квин, $J=6,83$ Гц, 1H), 4,00-4,28 (м, 3H), 3,63-3,92 (м, 5H), 3,08-3,26 (м, 2H), 1,95-2,04 (м, 1H), 1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,98-1,10 (м, 3H), 0,90 (т, $J=6,33$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,14 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,266 Найдено 461,2675;

2-([(1S)-1-(4-((3S)-4-Акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил]амино)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(3R)-(4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 211



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,42 (д, $J=7,17$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,74 (дд, $J=10,60, 16,70$ Гц, 1H), 6,21 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 6,07 (д, $J=16,32$ Гц, 1H), 5,64 (дд, $J=1,37, 10,22$ Гц, 1H), 5,02 (квин, $J=7,32$ Гц, 1H), 4,00-4,29 (м, 5H), 3,35-3,45 (м, 4H), 2,61 (шс, 2H), (1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 1,17 (кв, $J=7,10$ Гц, 3H), 0,91 (т, $J=6,86$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,61 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 461,266 Найдено 461,2672;

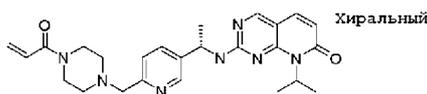
2-([(1S)-1-(4-((2S)-4-Акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этил]амино)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-(2R)-(4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 212



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,42 (д, $J=6,86$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,23 (д, $J=7,93$ Гц, 2H), 6,72 (дд, $J=10,37, 16,62$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=9,46$ Гц, 1H), 6,07 (дд, $J=2,21, 16,70$ Гц, 1H), 5,56-5,73 (м, 1H), 5,01 (т, $J=6,86$ Гц, 1H), 3,66-4,29 (м, 6H), 2,87-3,28 (м, 3H), 2,66 (д, $J=15,25$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J=6,56$ Гц, 1H), 2,01-2,09 (м, 2H), 1,47 (д, $J=7,02$ Гц, 3H), 0,78-0,98 (м, 9H). ЖХМС: m/z 489 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 6,13 мин.

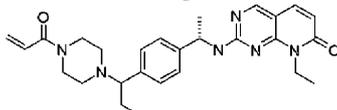
МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 489,2973 найдено 489,2977;

2-([(1S)-1-(4-((4-Акрилоилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)этил]амино)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=пиридин-3-ил, R1a=H, R1b=Me, R6a=6-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] Соед. 213



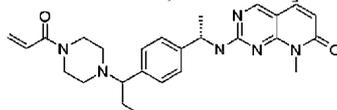
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,51 (шс, 1H), 8,42 (д, J=6,41 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,93 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=10,37, 16,62 Гц, 1H), 6,17 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=1,91, 16,85 Гц, 1H), 5,65 (дд, J=1,75, 10,75 Гц, 1H), 5,20-5,58 (м, 1H), 5,04 (шс, 1H), 3,56 (шс, 2H), 3,51 (м, 4H), 2,22-2,44 (м, 4H), 1,51 (д, J=6,86 Гц, 9H). ЖХМС: m/z 462 [M+H]⁺ в.у. 4,57 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺ 462,2612 найдено 462,2606;

2-([(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино)-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 214



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (с, 1H), 8,40 (д, J=4,42 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,69 (дд, J=10,60, 16,55 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,01 (д, J=16,78 Гц, 1H), 5,60 (д, J=10,52 Гц, 1H), 4,90-5,38 (м, 1H), 3,90-4,35 (м, 2H), 3,44 (шс, 4H), 3,19-3,28 (м, 1H), 2,23 (шс, 4H), 1,84 (квд, J=6,66, 13,27 Гц, 1H), 1,56-1,72 (м, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 0,82 (тд, J=7,02, 10,37 Гц, 3H), 0,57-0,75 (м, 3H). ЖХМС: m/z 475 [M+H]⁺ в.у. 5,4 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₅N₆O₂ [M+H]⁺ 475,2816 Найдено 475,2824;

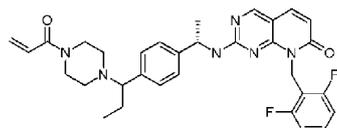
2-([(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=метил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 215



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,39 (д, J=7,63 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,37 (д, J=7,63 Гц, 2H), 7,15 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,70 (дд, J=10,52, 16,62 Гц, 1H), 6,18-6,28 (м, 1H), 6,02 (д, J=16,78 Гц, 1H), 5,60 (дд, J=1,98, 10,37 Гц, 1H), 5,13 (квин, J=6,90 Гц, 1H), 3,47 (д, J=17,54 Гц, 4H), 3,37 (д, J=3,51 Гц, 3H), 3,20-3,28 (м, 1H), 2,26 (шс, 4H), 1,79-

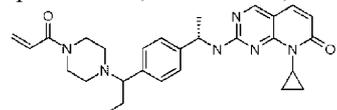
1,92 (м, 1H), 1,66 (дт, J=7,32, 14,41 Гц, 1H), 1,48 (д, J=6,71 Гц, 3H), 0,55-0,91 (м, 3H). ЖХМС: m/z 461 [M+H]⁺ в.у. 5,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₆H₃₃N₆O₂ [M+H]⁺ 461,266 Найдено 461,265;

2-([(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино)-8-(2,6-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=2,6-дифторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 216



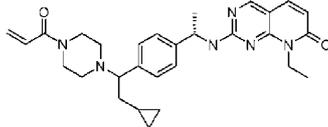
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (с, 1H), 8,32 (д, J=8,39 Гц, 1H), 7,73 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,25 (д, J=7,93 Гц, 2H), 7,07 (д, J=6,25 Гц, 2H), 6,96 (т, J=8,08 Гц, 2H), 6,71 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,25 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,03 (дд, J=2,36, 16,70 Гц, 1H), 5,59-5,65 (м, 1H), 5,55 (дд, J=6,90, 14,9 Гц, 1H), 5,36 (д, J=14,95 Гц, 1H), 5,10 (квин, J=7,55 Гц, 1H), 3,47 (шс, 4H), 3,18-3,27 (м, 1H), 2,25 (шс, 4H), 1,75-1,93 (м, J=6,71, 12,66 Гц, 1H), 1,56-1,72 (м, 1H), 1,36 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,60-0,77 (м, 3H). ЖХМС: m/z 461 [M+H]⁺ в.у. 6,17 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₂H₃₄F₂N₆O₂ [M+H]⁺ 573,2784 найдено 573,2791;

2-([(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино)-8-циклопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=циклопропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 218



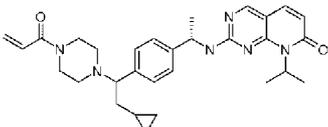
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (с, 1H), 8,29 (д, J=7,47 Гц, 1H), 7,63 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,35 (д, J=6,86 Гц, 2H), 7,15 (д, J=8,08 Гц, 2H), 6,70 (дд, J=10,75, 16,85 Гц, 1H), 6,14 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,02 (д, J=16,47 Гц, 1H), 5,55-5,67 (м, 1H), 5,08-5,39 (м, 1H), 3,40-3,58 (м, 4H), 3,21-3,29 (м, 1H), 2,57-2,67 (м, 1H), 2,26 (шс, 4H), 1,59-1,94 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,01-1,06 (м, 1H), 0,79-0,86 (м, 1H), 0,70 (т, J=7,32 Гц, 3H), 0,61 (шс 1H), 0,32 (шс 1H). ЖХМС: m/z 487 [M+H]⁺ в.у. 6,25 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₅N₆O₂ [M+H]⁺ 487,2816 Найдено 487,2829;

2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] Соед. 219



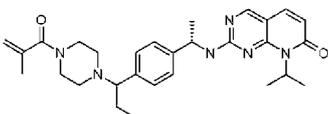
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,44 (д, J=5,03 Гц, 1H), 7,70 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,11-7,44 (м, 4H), 6,72 (дд, J=10,83, 16,32 Гц, 1H), 6,23 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,04 (д, J=16,32 Гц, 1H), 5,62 (д, J=10,37 Гц, 1H), 5,05 (д, J=6,86 Гц, 1H), 3,95-4,41 (м, 2H), 3,43-3,62 (м, 4H), 2,28 (шс, 4H), 1,55-1,85 (м, 2H), 1,51 (д, J=6,86 Гц, 3H), 0,71-1,04 (м, 3H), 0,18-0,51 (м, 4H), -0,13-0,10 (м, 2H). ЖХМС: m/z 501 [M+H]⁺ в.у. 7,27 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 501,2973 найдено 501,2978;

2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] Соед. 220



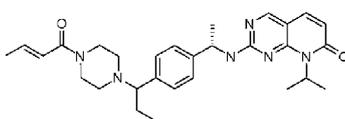
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,34 (шс, 1H), 7,62 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,27-7,40 (м, 2H), 7,17 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,68 (дд, J=10,37, 16,47 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,00 Гц, 1H), 6,01 (д, J=16,47 Гц, 1H), 5,59 (д, J=10,52 Гц, 1H), 4,99 (д, J=5,95 Гц, 1H), 3,40-3,56 (м, 5H), 2,23 (шс, 4H), 1,54-1,84 (м, 2H), 1,22-1,52 (м, 7H), -0,18-0,50 (м, 6H), -0,05-0,02 (м, 2H). ЖХМС: m/z 515 [M+H]⁺ в.у. 9,75 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 515,3129 найдено 515,3143;

2-{[(1S)-1-(4-{1-[4-(2-Метилакрилоил)пиперазин-1-ил]пропил}фенил)этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=2-метилвинил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 221



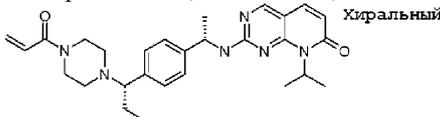
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,12-8,39 (м, 1H), 7,63 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,23-7,42 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,15 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,21-5,56 (м, 1H), 5,07-5,17 (м, 1H), 4,92-5,04 (м, 1H), 4,74-4,89 (м, 1H), 3,36-3,48 (м, 4H), 3,18-3,28 (м, 1H), 2,14-2,35 (м, 4H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,71-1,81 (м, 3H), 1,58-1,69 (м, 1H), 1,21-1,56 (м, 9H), 0,61-0,74 (м, 3H). ЖХМС: m/z 503 [M+H]⁺ в.у. 7,49 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 503,3129 найдено 503,3141;

2-({(1S)-1-[4-(1-{4-[(2E)-бут-2-еноил]пиперазин-1-ил}пропил)фенил]этил}амино)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=(2E)-пропен-2-ил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 222



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56(с, 1H), 8,13-8,38 (м, 1H), 7,62 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,27-7,37 (м, 2H), 7,09-7,18 (м, 2H), 6,51-6,66 (м, 1H), 6,32-6,47 (м, 1H), 6,15 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,36-5,76 (м, 1H), 4,89-5,32 (м, 1H), 3,38-3,58 (м, 4H), 3,16-3,29 (м, 1H), 2,21 (шс, 4H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,73-1,80 (м, 3H), 1,60-1,71 (м, 1H), 1,25-1,57 (м, 9H), 0,62-0,77 (м, 3H). ЖХМС: m/z 503 [M+H]⁺ в.у. 7,45 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 503,3129 найдено 503,3132;

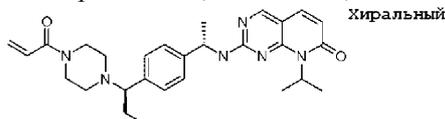
2-{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=Этил] Соед. 227



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48-8,59 (м, 1H), 8,35 (д, J=6,56 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,78 Гц, 2H), 6,69 (дд, J=10,22, 16,62 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,94-6,09

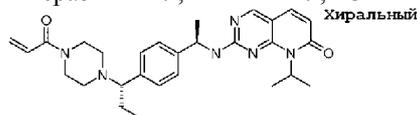
(м, 1H), 5,59 (д, J=10,22 Гц, 1H), 5,39- 5,52 (шс, 1H), 4,95-5,03 (м, 1H), 3,40-3,57 (м, 4H), 3,17-3,28 (м, 1H), 2,16-2,32 (м, 4H), 1,80-1,91 (м, 1H), 1,58-1,74 (м, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 6H), 0,62-0,75 (м, 3H). ЖХМС: m/z 489 [M+H]⁺ в.у. 7,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 489,2973 найдено 489,2982;

2-{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 228



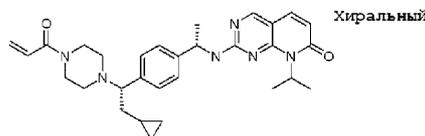
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,11-8,38 (м, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,25-7,37 (м, 2H), 7,13 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,69 (дд, J=10,37, 16,47 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=1,98, 16,47 Гц, 1H), 5,55-5,66 (м, 1H), 5,39- 5,52 (шс, 1H), 4,87-5,32 (м, 1H), 3,39-3,52 (м, 4H), 3,25 (дд, J=6,25, 7,93 Гц, 1H), 2,23 (шс, 4H), 1,60-1,91 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 6H), 0,62-0,75 (м, 3H). ЖХМС: m/z 489 [M+H]⁺ в.у. 7,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 489,2973 найдено 489,2975;

2-{[(1R)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 229



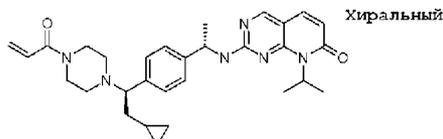
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, J=6,41 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,25-7,38 (м, 2H), 7,10-7,19 (м, 2H), 6,69 (дд, J=10,37, 16,62 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,46 Гц, 1H), 5,97-6,08 (м, 1H), 5,59 (д, J=12,51 Гц, 1H), 5,42- 5,52 (шс, 1H), 4,90-5,06 (м, 1H), 3,41-3,56 (м, 4H), 3,20-3,29 (м, 1H), 2,14-2,34 (м, 4H), 1,80-1,92 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 1H), 1,47 (д, J=7,02 Гц, 3H), 1,20-1,43 (м, 6H), 0,63-0,75 (м, 6H). ЖХМС: m/z 489 [M+H]⁺ в.у. 6,74 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 489,2973 найдено 489,2978;

2-{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] соед. 230



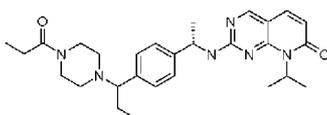
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, J=6,86 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,17 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,68 (дд, J=10,52, 16,70 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=2,06, 16,70 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=1,98, 10,68 Гц, 1H), 5,37-5,49 (ш, 1H), 4,98 (т, J=6,56 Гц, 1H), 3,38-3,56 (м, 5H), 2,23 (шс, 4H), 1,54-1,82 (м, 2H), 1,47 (м, 10H), 0,25-0,37 (м, 2H), -0,09-0,02 (м, 2H). ЖХМС: m/z 515 [M+H]⁺ в.у. 7,97 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 515,3129 найдено 515,314;

2-{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] соед. 231



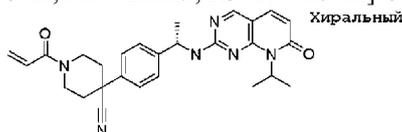
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,12-8,37 (м, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,27-7,40 (м, 2H), 7,11-7,23 (м, 2H), 6,68 (дд, J=10,37, 16,47 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,00 Гц, 1H), 6,00 (д, J=16,47 Гц, 1H), 5,59 (д, J=10,37 Гц, 1H), 5,39-5,51 (м, 1H), 4,93-5,30 (м, 1H), 3,39-3,53 (м, 5H), 2,23 (шс, 4H), 1,53-1,81 (м, 3H), 0,95-1,50 (м, 9H), 0,24-0,45 (м, 3H), -0,12-0,05 (м, 2H). ЖХМС: m/z 515 [M+H]⁺ в.у. 7,65 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 515,3129 найдено 515,3135;

2-{[(1S)-1-{4-[1-(4-Пропаноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=Этил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 240



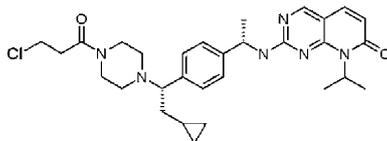
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,35 (шс, 1H), 7,62 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 7,13 (д, $J=7,78$ Гц, 2H), 6,15 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 5,39-5,72 (м, 1H), 4,99 (шс, 1H), 3,34 (шс, 4H), 3,18-3,26 (м, 1H), 2,11-2,31 (м, 6H), 1,77-1,93 (м, 1H), 1,65 (дд, $J=7,70, 13,50$ Гц, 1H), 1,00-1,56 (м, 9H), 0,89 (дт, $J=2,14, 7,40$ Гц, 3H), 0,59-0,73 (м, 3H). ЖХМС: m/z 491 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 5,64 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 491,3129 найдено 491,313;

1-Акрилоил-4- $\{4-[(1\text{S})-1-\{7\text{-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиrido[2,3-d]пиримидин-2-ил}]\text{амино}\}$ этил}фенил}пиперидин-4-карбонитрил [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=пиперидин-4-карбонитрил, R6b=H, R11=винил, R3=R4=R5=H] Соед. 241



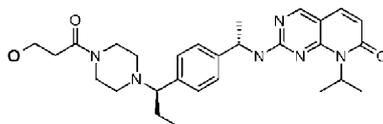
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50-8,58 (м, 1H), 8,19-8,43 (м, 1H), 7,62 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,37-7,53 (м, 4H), 6,83 (дд, $J=10,52, 16,62$ Гц, 1H), 6,05-6,18 (м, 2H), 5,66-5,73 (м, 1H), 5,39-5,57 (м, 1H), 4,94-5,30 (м, 1H), 4,61 (д, $J=12,22$ Гц, 1H), 4,24 (д, $J=12,20$ Гц, 1H), 3,31 (м, 1H), 2,88 (т, $J=12,89$ Гц, 1H), 2,05-2,22 (м, 2H), 1,80-2,02 (м, 2H), 1,12-1,62 (м, 9H). ЖХМС: m/z 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 10,25 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,2503 найдено 471,25;

2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{(1\text{S})-1-[4-(3\text{-Хлорпропаноил})\text{пиперазин-1-ил}]-2\text{-циклопропилэтил}\})\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}$ -8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=2-хлорэтил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] Соед. 242



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,56 (с, 1H), 8,35 (д, $J=6,86$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,18 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,15 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 5,40-5,55 (шс, 1H), 4,91-5,02 (м, 1H), 3,70 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,35-3,45 (м, 5H), 2,71 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,14-2,33 (м, 4H), 1,69-1,81 (м, 1H), 1,21-1,57 (м, 10H), 0,24-0,37 (м, 3H), -0,11-0,02 (м, 2H). ЖХМС: m/z 551 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,8 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{ClN}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 551,2896 Найдено 551,2897;

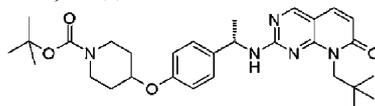
2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{(1\text{R})-1-[4-(3\text{-Гидроксипропаноил})\text{пиперазин-1-ил}]\text{пропил}\})\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}$ -8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=2-гидроксиэтил, R3=R4=R5=H, R14=этил] Соед. 243



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) 8,56 (с, 1H), 8,12-8,39 (м, 1H), 7,62 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,28-7,38 (м, 2H), 7,08-7,17 (м, 2H), 6,15 (д, $J=9,00$ Гц, 1H), 5,39-5,77 (м, 1H), 4,92-5,32 (м, 1H), 3,88-4,01 (м, 2H), 3,17-3,30 (м, 5H), 2,09-2,32 (м, 6H), 1,59-1,90 (м, 3H), 1,48 (д, $J=6,86$ Гц, 3H), 1,03-1,14 (м, 6H), 0,62-0,75 (м, 3H). ЖХМС: m/z 507 $[\text{M}+\text{H}]^+$ в.у. 7,43 мин. МСВР (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_6\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 507,3078 найдено 507,3083;

Пример 16.

трет-Бутиловый эфир 4-(4- $\{(S)-1-[8-(2,2\text{-диметилпропил})-7\text{-оксо-7,8-дигидропиrido[2,3-d]пиримидин-2-иламино}]\text{этил}\}$ феноксипиперидин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=2,2-диметилпропил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=-O-R7, R6b=H, R7=трет-бутиловый эфир 4-пиперидин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] превращение 13, соед. 154

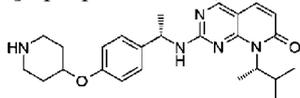


8-(2,2-диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-гидрокси-фенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он (20,0 мг, 0,057 ммоль) растворяют в ДМФ (2,0 мл), туда добавляют карбонат цезия (37,0 мг, 0,113 ммоль) и трет-бутиловый эфир 4-гидрокси-пиперидин-1-карбоновой кислоты (19,0 мг, 0,068 ммоль) и перемеши-

вают в течение 5 ч при 100°C. Карбонат цезия отфильтровывают, и раствор разбавляют AcOEt и промывают водой (3×10 мл), и затем сушат над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищают хроматографией на колонке с силикагелем (AcOEt) с получением указанного в заголовке продукта (11,5 мг, 38% выход). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,04 (квин, J=7,1 Гц, 1H), 4,48 (тт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 3,93-4,31 (м, 2H), 3,53-3,69 (м, 2H), 3,15 (шс, 2H), 1,78-1,91 (м, 2H), 1,43-1,53 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,39 (с, 9H), 0,79 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 536 [M+H]⁺ @ в.у. 7,78 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₄₂N₅O₄ [M+H]⁺ 536,3232 найдено 536,3243.

Пример 17.

8-((S)-1,2-Диметилпропил)-2-((S)-1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R₂=(S)-1,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=O-R₇, R_{6b}=H, R₇-R₈=4-пиперазин-1-ил, R₃=R₄=R₅=H] превращение 14, соед. 155



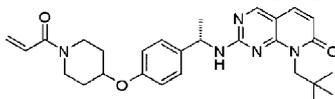
К перемешиваемому раствору бензильного эфира 4-(4-((S)-1-[8-((S)-1,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидро-пиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}фенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты (40,0 мг, 0,070 ммоль) в абсолютном этаноле (1,0 мл) добавляют, в атмосфере азота, 10% Pd/C (1:1 катализатор/субстрат по массе), затем циклогексадиен (0,066 мл, 0,702 ммоль). Суспензию перемешивают при 60°C в течение 1 часа. Катализатор удаляют фильтрацией через слой целлита, и фильтрат выпаривают досуха в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (22,2 мг, 73% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,55 (д, J=14,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,12-7,33 (м, 2H), 6,86 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,21 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,18-5,34 (м, 3H), 2,03-3,01 (м, 4H), 1,13-1,95 (м, 7H), 0,09-1,12 (м, 9H). ЖХМС: m/z 436 [M+H]⁺ @ в.у. 5,17 мин

МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₅H₃₄N₅O₂ [M+H]⁺ 436,2707 найдено 436,2719.

Пример 18.

2-((S)-1-[4-(1-Акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8-(2,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R₂=2,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=O-R₇, R_{6b}=H, R₇=4-пиперидин-4-ил, R₁₁=винил, R₃=R₄=R₅=H] превращение 15, соед. 156



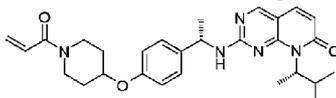
К раствору гидрохлорида 8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-((S)-1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (50,0 мг, 0,11 ммоль) и ДИПЭА (0,04 мл, 0,22 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,0 мл) добавляют акрилоилхлорид (8 мкл, 0,12 ммоль) при 0°C. Через 30 мин реакцию гасят водой. Смесь экстрагируют ДХМ, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/ДХМ) указанного в заголовке продукта в виде белой пены (32 мг, 60% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,56 (с, 1H), 8,32 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,67 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (дд, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,22 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=16,6, 2,4 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=10,4, 2,3 Гц, 1H), 5,04 (квин, J=7,1 Гц, 1H), 4,56 (тт, J=7,6, 3,8 Гц, 1H), 4,02-4,20 (м, 2H), 3,76-3,90 (м, 2H), 3,28-3,37 (м, 2H), 1,90 (шс, 2H), 1,53 (шс, 2H), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (шс, 9H).

ЖХМС: m/z 490 [M+H]⁺ @ в.у. 6,31 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₆N₅O₃ [M+H]⁺ 490,2813 найдено 490,2813.

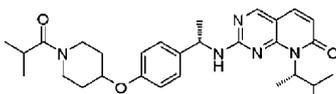
Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

2-((S)-1-[4-(1-Акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R₂=(S)-1,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=O-R₇, R_{6b}=H, R₇=4-пиперидин-4-ил, R₁₁=винил, R₃=R₄=R₅=H] соед. 159



¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,50-8,60 (м, 1H), 7,64 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,15-7,30 (м, 2H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,81 (дд, J=16,7, 10,4 Гц, 1H), 6,10-6,22 (м, 1H), 6,08 (дд, J=16,8, 2,4 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=10,4, 2,4 Гц, 1H), 4,77-5,20 (м, 2H), 4,56 (тт, J=7,3, 3,6 Гц, 1H), 3,35-3,80 (м, 4H), 1,02-2,11 (м, 8H), 0,10-0,89 (м, 9H). ЖХМС: m/z 490 [M+H]⁺ @ в.у. 6,20 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₆N₅O₃ [M+H]⁺ 490,2813 найдено 490,2813;

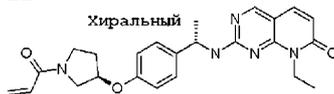
8-((S)-1,2-Диметилпропил)-2-((S)-1-[4-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-он [(I), X=N, R₂=(S)-1,2-диметилпропил, A=фенил, R_{1a}=H, R_{1b}=Me, R_{6a}=O-R₇, R_{6b}=H, R₇=4-пиперидин-4-ил, R₁₁=и-пропил, R₃=R₄=R₅=H] соед. 160



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ =8,54-8,57 (м, 1H), 7,64 (д, J =9,3 Гц, 1H), 7,19-7,26 (м, 2H), 6,90 (д, J =8,4 Гц, 2H), 6,11-6,22 (м, 1H), 4,82-5,31 (м, 2H), 4,44-4,63 (м, 1H), 3,19-3,72 (м, 4H), 2,87 (дт, J =13,4, 6,7 Гц, 1H), 1,11-2,12 (м, 5H), 0,13-1,07 (м, 12H). ЖХМС: m/z 506 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 6,60 мин

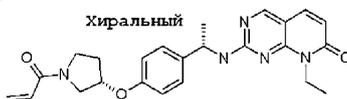
МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,3126 Найдено 506,3130.

2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(3\text{R})-1\text{-Акрилоилпирролидин-3-ил}]\text{окси})\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}-8\text{-этилпиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R7= пирролидин-3-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 223



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,14-8,44 (м, 1H), 7,67 (д, J =9,15 Гц, 1H), 7,32 (д, J =7,78 Гц, 2H), 6,88 (дд, J =3,36, 8,69 Гц, 2H), 6,46-6,68 (м, 1H), 6,21 (д, J =9,15 Гц, 1H), 6,07-6,15 (м, 1H), 5,58-5,71 (м, 1H), 4,88-5,27 (м, 2H), 4,03-4,30 (м, 2H), 3,37-3,89 (м, 4H), 1,98-2,22 (м, 2H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,94-1,19 (м, 3H). ЖХМС: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,13 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,2187 найдено 434,2191.

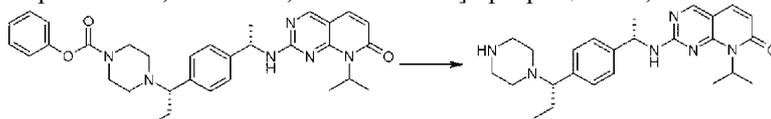
2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(3\text{R})-1\text{-Акрилоилпирролидин-3-ил}]\text{окси})\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}-8\text{-этилпиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=этил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R7= пирролидин-3-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H] соед. 224



^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,38 (д, J =7,17 Гц, 1H), 7,67 (д, J =9,30 Гц, 1H), 7,32 (дд, J =1,98, 8,69 Гц, 2H), 6,80-6,93 (м, 2H), 6,47-6,66 (м, 1H), 6,19-6,25 (м, 1H), 6,07-6,17 (м, 1H), 5,59-5,71 (м, 1H), 4,89-5,28 (м, 2H), 4,03-4,33 (м, 2H), 3,45-3,90 (м, 4H), 2,00-2,25 (м, 2H), 1,45 (д, J =7,02 Гц, 3H), 0,87-1,08 (м, 3H). ЖХМС: m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 5,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434,2187 найдено 434,2191.

Пример 19.

2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(1\text{S})-1-(\text{Пиперазин-1-ил})\text{пропил}]\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}-8-(\text{пропан-2-ил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R14=этил, R3=R4=R5=H] превращение 6,

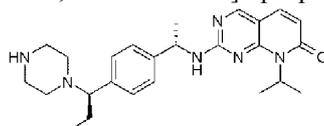


К раствору фенил 4- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(1\text{S})-1-\{7\text{-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8\text{-дигидропиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-2-ил}]\text{амино}\}\text{этил}]\text{фенил}\}\text{пропил}]\text{пиперазин-1-карбоксилата}$ (соед. 225) (155,0 мг, 0,279 ммоль) в смеси n -пропанола (4,0 мл) добавляют NaOH (1,0 мл, 12,5 ммоль). Смесь перемешивают 8 ч при 80 и затем концентрируют досуха. Неочищенный продукт растворяют в ДХМ и воде, органическую фазу разделяют и промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na_2SO_4) и летучие вещества удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла с получением (140,0 мг, количественный).

ЖХМС (ВЭЖХ Способ 1): m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435. 5770 найдено 435,5765.

Следующее соединение получают по существу способом из примера 19.

2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(1\text{R})-1-(\text{Пиперазин-1-ил})\text{пропил}]\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}-8-(\text{пропан-2-ил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R14=этил, R3=R4=R5=H] превращение 6,

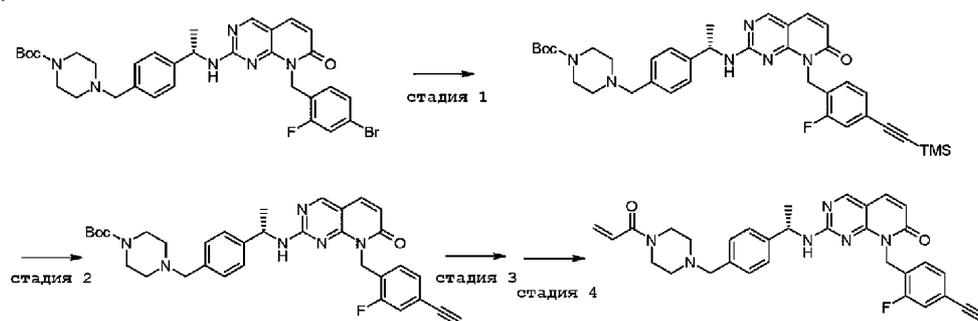


ЖХМС (ВЭЖХ Способ 1): m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,12 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 435. 5770 найдено 435,5771.

Пример 20ю

2- $\{[(1\text{S})-1-(4-\{[(4\text{-Акрилоилпиперазин-1-ил})\text{метил}]\text{фенил}]\text{этил}]\text{амино}\}-8-(4\text{-этинил-2-фторбензил})\text{пиридо}[2,3\text{-d}]\text{пиримидин-7(8H)-он}$ [(I), X=N, R2=4-этинил-2-фторбензил, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=O-R7, R6b=H, R6a=4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил, R6b=H, R3=R4=R5=H] превращение 16,

Соед. 217.



Стадия 1 превращение 16:

Азот барботируют через раствор трет-бутил 4-{4-[(1S)-1-[[8-(4-бром-2-фторбензил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилата (130 мг, 0,2 ммоль) и ТЭА (195 мкл, 1,4 ммоль) в ДМФ (2,8 мл) в течение 30 мин. Добавляют дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (28 мг, 0,04 ммоль, 20% моль) и CuI (8 мг, 0,04 ммоль, 20% моль) и дегазирование продолжают в течение еще 5 мин. Добавляют триметилсилилацетилен (166 мкл, 1,2 ммоль) при дегазировании в течение еще 10 дополнительных секунд. Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 2,5 ч и затем нагревание удаляют. Смесь разбавляют водой и экстрагируют EtOAc и промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) фильтруют, и концентрируют с получением неочищенного продукта, затем очищают ОФ-ВЭЖХ, элюируя градиентом H₂O/АЦН 7/3-0/10 с получением 93 мг трет-бутил 4-(4-{(1S)-1-[[8-{2-фтор-4-[(триметилсилил)этинил]бензил}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил}бензил)пиперазин-1-карбоксилата.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,46 (д, J=7,78 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,36 (д, J=10,68 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,99 (дд, J=0,76, 8,39 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7,93 Гц, 2H), 6,54 (т, J=7,93 Гц, 1H), 6,30 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,51 (д, J=15,56 Гц, 1H), 5,25 (д, J=15,56 Гц, 1H), 4,88 (квин, J=7,21 Гц, 1H), 3,30 (шс, 2H), 3,28 (шс, 4H), 2,18-2,33 (м, 4H), 1,37 (с, 12H), 0,23 (с, 9H). ЖХМС: m/z 669 [M+H]⁺ @ в.у. 8,71 мин МСВР (ИЭР) расч. для C₃₇H₄₆FN₆O₃Si [M+H]⁺ 669,3379 найдено 669,3397.

Стадия 2. трет-Бутил 4-(4-{(1S)-1-[[8-{2-фтор-4-[(триметилсилил)этинил]бензил}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил}бензил)пиперазин-1-карбоксилат (88 мг, 0,131 ммоль) и K₂CO₃ (18 мг, 0,131 ммоль) и MeOH (3 мл) помещают в колбу и перемешивают при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь разбавляют EtOAc и водой. Органические фазы разделяют и промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄). Растворитель удаляют в вакууме с получением желаемого соединения трет-бутил 4-{4-[(1S)-1-[[8-(4-этинил-2-фторбензил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилата в виде светло-желтого масла (74 мг, V=95%). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,38 (д, J=10,83 Гц, 1H), 7,07-7,12 (м, 2H), 7,04 (д, J=7,78 Гц, 1H), 6,97-7,03 (м, 2H), 6,61 (т, J=7,93 Гц, 1H), 6,30 (д, J=9,30 Гц, 1H), 5,48 (д, J=15,71 Гц, 1H), 5,26 (д, J=15,71 Гц, 1H), 4,90 (квин, J=7,13 Гц, 1H), 4,29 (с, 1H), 3,28 (шс, 4H), 2,24 (шс, 4H), 1,37 (с, 9H). ЖХМС: m/z 597 [M+H]⁺ @ в.у. 7,30 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₃₄H₃₈FN₆O₃ [M+H]⁺ 597,2984 найдено 597,3001.

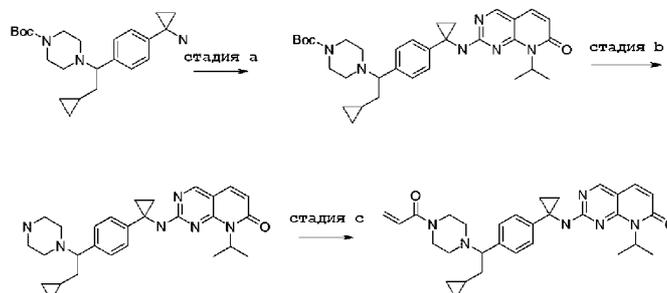
Стадия 3 превращение 6: трет-бутил 4-{4-[(1S)-1-[[8-(4-этинил-2-фторбензил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино]этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилат растворяют в ДХМ (5 мл) в колбе и добавляют HCl 4M в диоксане (2 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток растворяют в ДХМ и разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 9. Органическую фазу экстрагируют, промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и выпаривают в вакууме. Остаток содержит соединение 8-(4-этинил-2-фторбензил)-2-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в виде светло-желтого масла (60 мг, V=98%).

Стадия 4 превращение 7: К раствору 8-(4-этинил-2-фторбензил)-2-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (60,0 мг, 0,12 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,0 мл) добавляют акрилоилхлорид (10 мкл, 0,12 ммоль) при 0°C. Через 30 мин реакцию гасят водой. Смесь разделяют с ДХМ и насыщенным раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта в виде беловатой пены (40 мг, 60% выход).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,63 (с, 1H), 8,45 (д, J=7,93 Гц, 1H), 7,80 (д, J=9,46 Гц, 1H), 7,39 (д, J=10,68 Гц, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 6,99-7,07 (м, 3H), 6,76 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,61 (т, J=7,93 Гц, 1H), 6,30 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,08 (дд, J=2,36, 16,70 Гц, 1H), 5,66 (дд, J=2,40, 10,50 Гц, 1H), 5,49 (д, J=15,56 Гц, 1H), 5,26 (д, J=15,71 Гц, 1H), 4,90 (квин, J=7,02 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,51 (д, J=4,12 Гц, 4H), 3,38 (шс, 2H), 2,29 (шс, 4H), 1,37 (д, J=7,02 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 551 [M+H]⁺ @ в.у. 5,94 мин. МСВР (ИЭР) расч. для C₃₂H₃₂FN₆O₂ [M+H]⁺ 551,2526 найдено 551,258.

Пример 21.

2-[(1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] соед. 244



Стадия а (стадия 1а). трет-Бутил 4-{1-[4-(1-аминоциклопропил)фенил]-2-циклопропилэтил}пиперазин-1-карбоксилат (355 мг, 0,921 ммоль, 1,1 экв.) растворяют в ДМСО (11 мл). К этому раствору затем последовательно добавляют 2-(метилсульфонил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (223,7 мг, 0,837 ммоль), CsF (140 мг, 0,920 ммоль) и ДИПЭА (0,175 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь затем нагревают при 75°C в течение 4 ч и затем нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь медленно выливают над холодной водой/насыщенным раствором хлорида натрия. Выпавшие в осадок твердые вещества фильтруют, промывают водой, и сушат в вакууме. Полученное высушенное твердое вещество трет-бутил 4-{2-циклопропил-1-[4-(1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}циклопропил)фенил]этил}пиперазин-1-карбоксилат (105 мг, 22%) берут дальше без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,58-8,63 (м, 2H), 7,65 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,00-7,14 (м, 4H), 6,20 (д, J=9,15 Гц, 1H), 5,33 (шс, 1H), 3,38-3,42 (м, 1H), 3,21 (шс, 4H), 2,04-2,27 (м, 4H), 1,73-1,84 (м, 1H), 0,21-0,43 (м, 4H), -0,14-0,06 (м, 2H).

Стадия b превращение б.

К раствору трет-бутил 4-{2-циклопропил-1-[4-(1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}циклопропил)фенил]этил}пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,174 ммоль) в смеси диоксана (4,0 мл) и MeOH (1,0 мл) добавляют HCl (4M в диоксане, 1 мл). Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре. Летучие вещества удаляют в вакууме, и остаток растворяют в ДХМ и разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ до pH 9. Органическую фазу экстрагируют и промывают насыщенным раствором хлорида натрия, сушат (Na₂SO₄) и выпаривают в вакууме. Остаток содержит соединение 2-[(1-{4-[2-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)этил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он в виде желтого вязкого масла (95 мг, количественный). ЖХМС (ВЭЖХ Способ 1): m/z 435 [M+H]⁺ @ в.у. 5,17 мин.

Стадия с превращение 7.

К раствору 2-[(1-{4-[2-циклопропил-1-(пиперазин-1-ил)этил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (95 мг, 0,174 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) добавляют акрилоилхлорид (0,014 мл, 0,174 ммоль, 1 экв.) при 0°C. Через 10 мин реакцию гасят насыщ. водным NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, и концентрируют с получением желтого масла.

Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1-5% EtOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта в виде белой пены (56 мг, 61% выход).

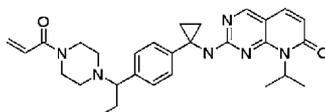
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ=8,57-8,64 (м, 2H), 7,65 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,00-7,15 (м, 4H), 6,68 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,15 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=2,36, 10,45 Гц, 1H), 5,13-5,39 (м, 1H), 3,37-3,54 (м, 5H), 2,20 (шс, 4H), 1,80 (шс, 1H), 1,43-1,69 (м, 1H), 0,95-1,35 (шм, 10 H), 0,13-0,42 (м, 3H), -0,03 (дд, J=4,96, 15,33 Гц, 2H)

ЖХМС: m/z 527 [M+H]⁺ @ в.у. 7,54 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₁H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 527,3129 найдено 527,3135.

Получают следующие соединения по существу способом из примера 21.

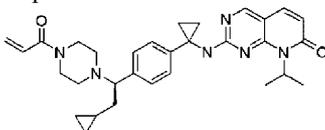
2-[(1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] соед. 247

ЖХМС: m/z 501 [M+H]⁺ @ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 501,6351 найдено 501,6355.

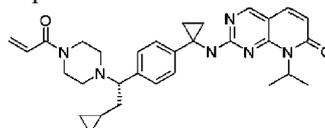


Пример 22.

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил} циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] соед. 245 изомер 1



и 2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил} циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=циклопропилметил] соед. 246 изомер 2



2-[(1-{4-[1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил} циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (30 мг, 0,057 ммоль) растворяют в MeOH (1 мл) и разделяют хиральной ВЭЖХ с применением следующих условий: колонка Chiralpak AD-H 5×50 см; элюент Гексан/и-гОН 60/40 скорость потока 50 мл/мин; длина волны определения 334 нМ; температура колонки 25°C. Изомер 1 выделяют как первый элюируемый пик (7 мг, 0,013 ммоль).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,60 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,02-7,16 (м, 4H), 6,68 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,00 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=2,29, 10,52 Гц, 1H), 5,18-5,42 (м, 1H), 3,37-3,53 (м, 5H), 2,20 (шс, 4H), 1,80 (шс, 1H), 1,40-1,61 (м, 1H), 1,20-1,36 (м, 6H), 0,97-1,15 (м, 4H), 0,34 (д, J=4,73 Гц, 1H), 0,17-0,29 (м, 2H), -0,11-0,05 (м, 2H). ЖХМС: m/z 527 [M+H]⁺ @ в.у. 7,54 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₁H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 527,3129 найдено 527,3133.

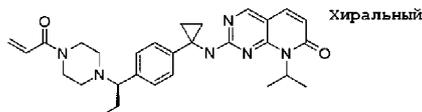
Изомер 2 выделяют как второй элюируемый пик (8 мг, 1,52 ммоль).

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,61 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,65 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,00-7,16 (м, 4H), 6,68 (дд, J=10,45, 16,70 Гц, 1H), 6,20 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,02 (дд, J=2,29, 16,62 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=2,21, 10,45 Гц, 1H), 5,20-5,36 (м, 1H), 3,38-3,52 (м, 5H), 2,20 (шс, 4H), 1,74-1,85 (м, 1H), 1,48-1,57 (м, 1H), 1,20-1,36 (м, 6H), 0,97-1,15 (м, 4H), 0,31-0,40 (м, 1H), 0,17-0,28 (м, 3H), -0,16-0,03 (м, 2H). ЖХМС: m/z 527 [M+H]⁺ @ в.у. 7,54 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₁H₃₉N₆O₂ [M+H]⁺ 527,3129 найдено 527,3129.

Следующие соединения получают по существу способом из примера 22.

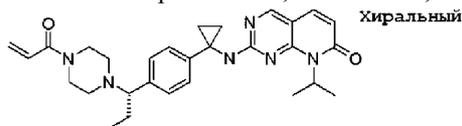
Изомер 1 выделяют как первый элюируемый пик.

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил} циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] соед. 248 ЖХМС: m/z 501 [M+H]⁺ @ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 501,6351 найдено 501,6353.



Изомер 2 выделяют как второй элюируемый пик

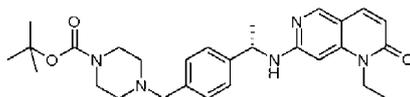
2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил} циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, A=фенил, R1a-R1b=циклопропил, R6a=4-CH(R14)NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R3=R4=R5=H, R14=этил] соед. 249



ЖХМС: m/z 501 [M+H]⁺ @ в.у. 7,23 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₉H₃₇N₆O₂ [M+H]⁺ 501,6351 найдено 501,6354.

Пример 21.

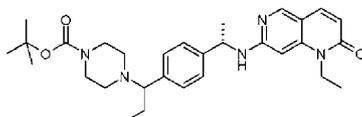
трет-Бутиловый эфир 4-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]бензил}пиперазин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R3=R4=R5=H] Стадия 1а, соед. 232



К раствору трет-бутилового эфира 4-[4-((S)-1-аминоэтил)бензил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,30 г, 0,94 ммоль), 7-хлор-1-этил-1Н-[1,6]нафтиридин-2-она (0,25 г, 1,17 ммоль) и карбоната цезия (0,76 г, 2,35 ммоль) в толуоле (10 мл) под азотом добавляют дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиримидин)палладий(II) (0,08 г, 0,12 ммоль) и смесь нагревают при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтруют через слой силикагеля и элюируют этилацетатом. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле (0-20%) ацетон/EtOAc.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,30 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, OH), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,18 (шс, 1H), 6,15 (д, J=9,3 Гц, 1H), 5,00 (шс, 1H), 4,08 (дкв, J=13,9, 6,9 Гц, 1H), 3,85-3,96 (м, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,27 (шс, 4H), 2,25 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,45 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,37 (с, 9H), 1,00 (шс, 3H). ЖХМС: m/z 492 [M+H]⁺ @ в.у. 6,16 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₈H₃₈N₅O₃ [M+H]⁺ 492,2969 найдено 492,2974

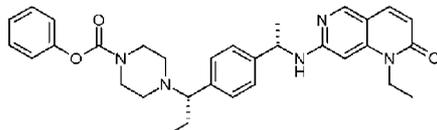
трет-Бутиловый эфир 4-(1-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=Этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=трет-бутиловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R14=этил, R3=R4=R5=H] соед. 233



¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,31 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=6,9, 3,1 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,14 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,96 (шс, 1H), 4,02-4,17 (м, J=13,4, 7,2 Гц, 1H), 3,85 (шс, 1H), 3,11-3,30 (м, 5H), 2,19 (шс, 4H), 1,75-1,92 (м, 1H), 1,65 (ткв, J=14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,31 (д, J=3,7 Гц, 9H), 0,94 (шс, 3H), 0,68 (тд, J=7,2, 2,9 Гц, 3H). ЖХМС: m/z 520 [M+H]⁺ @ в.у. 6,67 мин

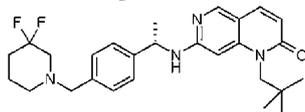
МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₀H₄₂N₅O₃ [M+H]⁺ 520,3282 найдено 520,3284 Согласно тому же способу, получают следующие соединения:

Фениловый эфир 4-((S)-1-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты [(I), X=N, R2=этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=фениловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты, R14=Этил, R3=R4=R5=H] соед. 234



¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,32 (с, 1H), 7,67 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 5H), 7,16-7,22 (м, 3H), 7,01-7,08 (м, 2H), 6,15 (д, J=9,3 Гц, 2H), 5,00 (шс, 1H), 4,12 (дд, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 3,86 (шс, 1H), 3,36-3,59 (м, 3H), 2,25-2,36 (м, 4H), 1,82-1,94 (м, 1H), 1,59-1,76 (м, 1H), 1,48 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,96 (шс, 3H), 0,67-0,73 (м, 3H).

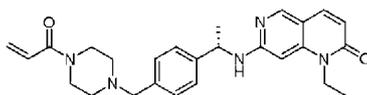
7-((S)-1-[4-(3,3-Дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино)-1-(2,2-диметилпропил)-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(I), X=N, R2=этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CH₂NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-(3,3-дифторпиперидин-1-ил), R3=R4=R5=H] соед. 235



¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,28 (с, 1H), 7,66 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,43 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,22 (д, J=7,9 Гц, 2H), 6,24 (шс, 9H), 6,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,92-5,00 (м, 1H), 3,50-3,80 (м, 4H), 2,36-2,58 (м, 4H), 1,77-1,91 (м, 2H), 1,58-1,66 (м, 2H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,78 (шс, 9H). ЖХМС: m/z 469 [M+H]⁺ @ в.у. 7,05 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₂₇H₃₅F₂N₄O [M+H]⁺ 469,2774 найдено 469,2765

Пример 22.

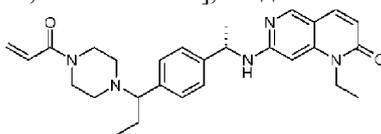
7-((S)-1-[4-(4-Акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(I), X=N, R2=Этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R14=этил, R3=R4=R5=H] превращение 7, соед. 236



К раствору 1-этил-7-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]этил)амино)-1,6-нафтиридин-2-она (47,0 мг, 0,12 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,0 мл) добавляют акрилоилхлорид (10 мкл, 0,12 ммоль) при 0°C . Через 30 мин реакцию гасят водой. Смесь разделяют с ДХМ и насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, и концентрируют с получением желтого масла. Неочищенный продукт очищают хроматографией на силикагеле (1-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением указанного в заголовке продукта в виде беловатой пены (38 мг, 71% выход).

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 8,30 (с, 1H), 7,66 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,24 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 6,66-6,82 (м, 1H), 6,15 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,08 (дд, $J=16,7, 2,4$ Гц, 1H), 5,65 (дд, $J=10,4, 2,4$ Гц, 1H), 5,00 (шс, 1H), 4,09 (дкв, $J=13,9, 7,0$ Гц, 1H), 3,81-3,97 (м, 1H), 3,49 (д, $J=9,2$ Гц, 4H), 3,43 (с, 2H), 2,30 (шс, 4H), 1,46 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,00 (шс, 2H). ЖХМС: m/z 446 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,76 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446,2551 найдено 446,2555.

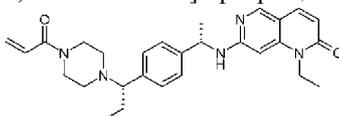
Согласно тому же способу, получают следующие соединения: 7-((1S)-1-[4-((1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил)фенил]этил)амино)-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R14=этил, R3=R4=R5=H], соед. 237



^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 8,31 (с, 1H), 7,66 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,31-7,41 (м, 2H), 7,12-7,19 (м, 2H), 6,70 (дд, $J=16,7, 10,4, 1,9$ Гц, 1H), 6,07-6,22 (м, 2H), 6,02 (дт, $J=16,7, 2,5$ Гц, 1H), 5,56-5,64 (м, 1H), 4,99 (шс, 1H), 4,04-4,12 (м, 1H), 3,78-3,93 (м, 1H), 3,41-3,55 (м, 4H), 3,21-3,30 (м, 1H), 2,25 (шс, 4H), 1,58-1,89 (м, 2H), 1,46 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,82-1,06 (м, 3H), 0,64-0,76 (м, 3H)

ЖХМС: m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,65 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,2864 найдено 474,2864

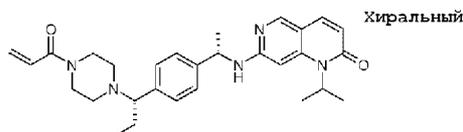
7-((S)-1-[4-((S)-1-(4-Акрилоилпиперазин-1-ил)пропил)фенил]-этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-он [(I), X=N, R2=этил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R14=Этил, R3=R4=R5=H] превращение 7, соед. 238



^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 8,31 (с, 1H), 7,66 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,44-7,51 (м, 1H), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,16 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 6,70 (дд, $J=16,7, 10,4$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J=9,3$ Гц, 2H), 6,02 (дд, $J=16,6, 2,4$ Гц, 1H), 5,60 (дд, $J=10,4, 2,2$ Гц, 1H), 4,99 (шс, 1H), 4,00-4,16 (м, 1H), 3,86 (шс, 1H), 3,45 (шс, 4H), 3,21-3,29 (м, 1H), 2,24 (шс, 4H), 1,77-1,93 (м, 1H), 1,59-1,73 (м, 1H), 1,46 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 0,95 (шс, 3H), 0,64-0,73 (м, 3H)

ЖХМС: m/z 474 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,27 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 474,2864 найдено 474,2861

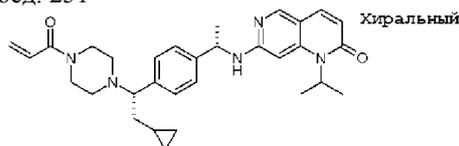
7-((1S)-1-[4-((1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил)фенил]этил)амино)-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R14=этил, R3=R4=R5=H] превращение 7, соед. 239



^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ : 8,29 (с, 1H), 7,61 (д, $J=9,30$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=7,02$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=8,08$ Гц, 2H), 6,70 (дд, $J=10,52, 16,62$ Гц, 1H), 6,31 (шс, 1H), 6,10 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 6,03 (дд, $J=2,44, 16,62$ Гц, 1H), 5,58-5,63 (м, 1H), 5,20 (шс, 1H), 4,94 (шс, 1H), 3,41-3,56 (м, 4H), 3,20-3,30 (м, 1H), 2,25 (д, $J=4,27$ Гц, 4H), 1,78-1,93 (м, 1H), 1,58-1,73 (м, 1H), 1,09-1,52 (м, 9H), 0,69 (т, $J=7,32$ Гц, 3H). ЖХМС: m/z 488 $[\text{M}+\text{H}]^+$ @ в.у. 4,27 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 488,3020 найдено 488,3015

7-((1S)-1-[4-((1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил)фенил]этил)амино)-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-он [(I), X=N, R2=пропан-2-ил, X=CH, A=фенил, R1a=H, R1b=Me, R6a=4-CHR14NR7R8, R6b=H, R7-R8=4-пиперазин-1-ил, R11=винил, R14=циклопропилметил,

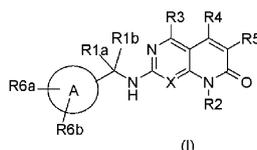
R3=R4=R5=H] превращение 7, соед. 251



¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,57 (с, 1H), 8,34 (д, J=6,86 Гц, 1H), 7,62 (д, J=9,30 Гц, 1H), 7,28-7,39 (м, 2H), 7,17 (д, J=7,90 Гц, 2H), 6,68 (дд, J=10,50, 16,70 Гц, 1H), 6,15 (д, J=9,30 Гц, 1H), 6,01 (дд, J=2,06, 16,70 Гц, 1H), 5,59 (дд, J=1,98, 10,68 Гц, 1H), 5,38-5,47 (ш, 1H), 4,96 (т, J=6,55 Гц, 1H), 3,38-3,56 (м, 5H), 2,24 (шс, 4H), 1,54-1,83 (м, 2H), 1,47 (м, 10H), 0,27-0,36 (м, 2H), -0,09- 0,02 (м, 2H). ЖХМС: m/z 514 [M+H]⁺ @ в.у. 4,85 мин. МСВР (ИЭР) расщ. для C₃₁H₄₀N₅O₂ [M+H]⁺ 514,6736 Найдено 514,6732.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где

X представляет собой азот или -CH-;

R1a представляет собой водород или линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

R1b представляет собой (C₁-C₆)алкил или вместе с атомом, с которым они связаны, R1a и R1b могут образовывать (C₃-C₆)циклоалкил;

A представляет собой (C₃-C₆)циклоалкил, арил, выбранный из фенила и нафтила, пиридинил, адмантил, 2-оксохиолин-3-ил, 1H-бензимидазол-2-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил или 4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил;

каждый R6a представляет собой водород; гидроксиметил; галоген; метилсульфонил; гетероарил, выбранный из группы, состоящей из тиенила, 1-метилпиразолила, пиридила и пиридила, замещенного фтором или трифторметилом; гетероциклил, выбранный из группы, состоящей из морфолинила, пиперазина и тетрагидропиридина, необязательно замещенный этилом, бензилоксикарбонилем, акрилоилом, т-бутоксикарбонилем или циклопропилкарбонилем; -OR7, -COOMe, -CONR7R8; -CH(R14)NR7R8; 2-фторпиридин-4-ил; фенил-2-карбонитрил; трет-бутил-3,6-дигидропиридин-1 (2H)-карбоксилат или 2-трифторметилпиридин-4-ил;

где

R14 представляет собой водород или линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный (C₃-C₆)циклоалкилом;

R8 представляет собой водород;

R7 выбран из водорода; линейного или разветвленного (C₁-C₆)алкила; (C₃-C₆)циклоалкила, необязательно замещенного двумя атомами галогена; фенила; гетероциклила, выбранного из группы, состоящей из пиперидинила, пирролила, пирролидинила и тетрагидропиранила, необязательно замещенного (C₁-C₆)алкилом, акрилоилом, изопропилом, изобутирилом, т-бутоксикарбонилем и бензилоксикарбонилем; или вместе с атомом азота, с которым они связаны, R7 и R8 образуют 5-7-членную гетероциклическую группу, необязательно содержащую один дополнительный гетероатом,

выбранный из O и NR9, необязательно замещенный галогеном или C₁-C₃-алкилом; или вместе с атомом азота, с которым они связаны, R7 и R8 образуют фениловый эфир 4-пиперазин-1-карбоновой кислоты;

где

R9 представляет собой водород, линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, -COOR10 или -COR11;

где

R10 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил;

R11 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном или OH, или (C₂-C₆)алкенил;

R6b представляет собой водород или галоген;

R2 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный галогеном или гидроксилом; бензил, необязательно замещенный гидроксилом, одним или двумя атомами фтора или метилом; циклопропил; циклобутилметил; циклогексилметил; 2-метоксиэтил; 4-фтор-2-(трифторметил)бензил; 2,2-диметил-3-пропановую кислоту; 2,2-диметил-3-пропанамид; N,2,2-триметил-3-пропанамид; N,N,2,2-тетраметил-3-пропанамид; 2,2-диметил-N-(3-метилфенил)пропанамид; N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-пропанамид; N-(2-гидроксипропил)-2,2-диметил-3-пропанамид; N-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-пропанамид; 2,2-диметил-3-пропаннитрил и 4-этинил-2-фторбензил;

R3 представляет собой водород, циано, NR13R13a, OR12, линейный (C₁-C₆)алкил или (2,4-диметоксибензил)амино; где

R12 представляет собой линейный (C₁-C₆)алкил;

каждый R13, R13a независимо выбирают из водорода или линейного (C₁-C₆)алкила;

R4 представляет собой водород или линейный (C₁-C₆)алкил;

R5 представляет собой водород, фтор или -OR12

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой азот;

R5 представляет собой водород или фтор.

3. Соединение формулы (I) по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой арил;

R2 представляет собой линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил.

4. Соединение формулы (I) по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R6a представляет собой -CH(R14)NR7R8;

где R7 и R8 образуют 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один дополнительный гетероатом NR9.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранная из группы, состоящей из

метил 4-{(1S)-1-[(8-бензил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоата (соед. 1);

метил 4-{(1S)-1-[(8-этил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоата (соед. 2);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(метоксиметил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 3);

метил 4-{(1S)-1-[(8-метил-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоата (соед. 4);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(2-метилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 5);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(4-фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 6);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(3,5-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 7);

метил 4-[(1S)-1-[(8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 8);

метил 4-[(1S)-1-[(7-оксо-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 9);

метил 4-[(1S)-1-[(8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 10);

метил 4-[(1S)-1-[(8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил]бензоата (соед. 11);

2-{[(1S)-1-циклогексилэтил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 12);

8-этил-2-{[(1S)-1-(4-метоксифенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 13);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 14);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(пентан-3-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 15);

8-бензил-2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 16);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 17);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 18);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 19);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(циклопропилметил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 20);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 21);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 22);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(3,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 23);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-[3-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 24);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(2,4-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 25);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-[4-(трифторметокси)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 26);

4-{2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил}метил}бензонитрила (соед. 27);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(4-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 28);

2-{[(1S)-1-(4-хлорфенил)этил]амино}-8-(3,5-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 29);

- 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(3-метоксибензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 30);
- 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-8-(2,6-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 31);
- 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}-4-метил-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 32);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-метоксифенил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 33);
- 2-{{(1S)-1-(4-бромфенил)этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 34);
- 2-{{(1S)-1-(4-бромфенил)этил}амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 35);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 36);
- метил 2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаноата (соед. 37);
- 8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 38);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1R)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 39);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 40);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(2-фенилпропан-2-ил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 41);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(1-фенилциклопропил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 42);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-[(1-фенилциклобутил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 43);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{1-(трицикло[3,3,1,1^{3,7}]дец-1-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 44);
- 8-[(3-метилоксетан-3-ил)метил]-2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 45);
- 8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 46);
- 8-(2,2-диметилпропил)-6-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 47);
- метил 4-[(1S)-1-{{8-(2-гидрокси-2-метилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бензоата (соед. 48);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-феноксифенил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 49);
- 2-{{(1S)-1-(6-хлор-2-оксохинолин-3-ил)этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 50);
- 8-бензил-2-{{(1S)-1-(5-хлор-1H-бензимидазол-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 51);
- 8-бензил-2-{{(1S)-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 52);
- 2-{{(1S)-1-[3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 53);
- 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 54);
- 2-{{(1S)-1-{{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 55);
- 4-(4-{{(S)-1-[8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (соед. 56);
- 2-{{(S)-1-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-фтор-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 57);
- 2-{{(S)-1-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-6-метокси-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 58);
- 4-(4-{{(S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}бензил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (соед. 59);
- 2-{{(1S)-1-{{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)-5-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 60);
- 8-(бутан-2-ил)-2-{{(1S)-1-{{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 61);
- 8-[(2S)-бутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-{{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 62);

до[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 62);
 этил 2-[2-{{(1S)-1-{{4-{{(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил}фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил}пропаноата (соед. 63);
 2-[2-{{(1S)-1-{{4-{{(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил}фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил}пропаннитрила (соед. 64);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил}фенил}этил}амино}}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 65);
 8-[(1S)-1-циклогексилэтил]-2-{{(1S)-1-{{4-{{(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил}фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 66);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил}-3-фторфенил}этил}амино}}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 67);
 2-{{(1S)-1-{{3-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил}этил}амино}}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 68);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил}фенил}этил}амино}}-8-[(2S)-3,3-диметилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 69);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-фенилпропил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 70);
 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}}-8-(3-гидроксibenзил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 71);
 2-{{(1S)-1-(4-хлорфенил)этил}амино}}-8-(4-гидроксibenзил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 72);
 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензойной кислоты (соед. 73);
 4-[(1S)-1-{{8-(2-фторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензойной кислоты (соед. 74);
 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]-N-(4,4-дифторциклогексил)бензамида (соед. 75);
 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамида (соед. 76);
 8-(2,6-дифторбензил)-2-{{(1S)-1-{{4-{{(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил}фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 77);
 4-[(1S)-1-{{8-(2,6-дифторбензил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамида (соед. 78);
 N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 79);
 N-циклопентил-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 80);
 N-циклогексил-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 81);
 2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 82);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(4,4-дифторпиперидин-1-ил)карбонил}фенил}этил}амино}}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 83);
 N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил)-2-фторбензамида (соед. 84);
 N-(3,3-дифторциклобутан-4-ил)-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 85);
 4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 86);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-{{4-{{(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил}фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 87);
 2-хлор-N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]бензамида (соед. 88);
 N-(4,4-дифторциклогексил)-4-[(1S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}}этил]-2-фторбензамида (соед. 89);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-{{3-фтор-4-(гидроксиметил)фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 90);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(гидроксиметил)фенил}этил}амино}}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 91);
 8-(2,6-дифторбензил)-2-{{(1S)-1-{{4-{{(гидроксиметил)фенил}этил}амино}}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 92);
 2-{{(1S)-1-{{4-{{(гидроксиметил)фенил}этил}амино}}-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 93);

мидин-7(8H)-она (соед. 93);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 94);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 95);

8-бензил-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 96);

2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]-8-(2-фторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 97);

8-(2,6-дифторбензил)-2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 98);

8-(2,6-дифторбензил)-2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 99);

2-[(1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил)амино]-8-(2-фторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 100);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 101);

2-{(1S)-1-[4-(азепан-1-илметил)фенил]этил}амино)-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 102);

2-{[(1S)-1-{4-[(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-пропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 103);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 104);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 105);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2,2,2-трифторэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 106);

8-[2,3-дифтор-2-(фторметил)пропил]-2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 107);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-[3,3,3-трифтор-2-(трифторметил)пропил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 108);

8-(циклобутилметил)-2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 109);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{(1S)-1-[4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 110);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{(1S)-1-[4-(пирролидин-1-илметил)фенил]этил}амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 111);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-метилбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 112);

8-(циклогексилметил)-2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 113);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 114);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 115);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(3,3,3-трифтор-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 116);

2-{[(1S)-1-{4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 117);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-метил-8-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 118);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 119);

2-{[(1S)-1-{4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-[2-(гидроксиметил)-2-метилпентил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 120);

2,2-диметил-3-[2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропановой кислоты (соед. 121);

2,2-диметил-3-[2-{[(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил]амино}]-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 122);

N,2,2-триметил-3-[7-оксо-2-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 123);

N,N,2,2-тетраметил-3-[7-оксо-2-{[(1S)-1-фенилэтил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-

ил]пропанамида (соед. 124);

2,2-диметил-N-(3-метилфенил)-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 125);

N-(2-гидроксиэтил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 126);

N-(3-гидроксипропил)-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 127);

N-[3-(1-гидроксиэтил)фенил]-2,2-диметил-3-[7-оксо-2-{{(1S)-1-фенилэтил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропанамида (соед. 128);

2,2-диметил-3-[2-{{(1S)-1-(нафталин-2-ил)этил}амино}-7-оксопиридо[2,3-d]пиримидин-8(7H)-ил]пропаннитрила (соед. 129);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 130);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(пиридин-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 131);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 132)

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 133);

4'-[1(S)-1-{{8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]бифенил-2-карбонитрил (соед. 134);

8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 135);

8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(тиофен-3-ил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 136);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(метилсульфонил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 137);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она дигидрохлорида (соед. 138);

2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 139);

2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 140);

2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 141);

2-{{(1S)-1-4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 142);

2-({(1S)-1-[4-({4-[(2E)-бут-2-еноил]пиперазин-1-ил}метил)фенил]этил}амино)-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 143);

8-(2,2-диметилпропил)-2-{{(1S)-1-(4-[[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-ил]метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 144);

8-(2,2-диметилпропил)-2-[(S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино]-8H-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 145);

4-(4-{{(S)-1-[8-((S)-1,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}фенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты бензилового эфира (соед. 146);

2-{{(1S)-1-4-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 147);

2-{{(1S)-1-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 148);

8-[(2R)-бутан-2-ил]-2-{{(1S)-1-4-[(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил]фенил}этил}амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 149);

2-{{(1S)-1-4-[[2(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил}-3-фторфенил}этил}амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 150);

2-{{(1S)-1-4-[[2(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил}-2-фторфенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 151);

2-{{(1S)-1-4-[(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил]-2-фторфенил}этил}амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 152);

8-(2,2-диметилпропил)-2-({(1S)-1-[2-фтор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 153);

4-(4-{{(S)-1-[8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-иламино]этил}фенокси)пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (соед. 154);

8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-((S)-1-[4-(пиперидин-4-илокси)фенил]этиламино)-8H-пиридо[2,3-

d]пиримидин-7-она (соед. 155);
 2-{(S)-1-[4-(1-акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8-(2,2-диметилпропил)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 156);
 8-(2,2-диметилпропил)-2-{[(1S)-1-(4-{[4-(2-метилпропаноил)пиперазин-1-ил]метил} фенил)этил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 157);
 2-{[(1S)-1-(4-{[4-(циклопропилкарбонил)пиперазин-1-ил]метил} фенил)этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 158);
 2-{(S)-1-[4-(1-акрилоилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 159);
 8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-{(S)-1-[4-(1-изобутирилпиперидин-4-илокси)фенил]этиламино}-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 160);
 2-{(S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-8-((S)-1,2-диметилпропил)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 161);
 8-((S)-1,2-диметилпропил)-2-((S)-1-[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-илметил]фенил)этиламино)-8Н-пиридо[2,3-d]пиримидин-7-она (соед. 162);
 2-{[(1S)-1-(4-бромфенил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 163);
 2-{[(1S)-1-(4-{[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил} фенил)этил]амино}-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 164);
 4'-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил} амино)этил]бифенил-2-карбонитрил (соед. 165);
 2-((1S)-1-[4-(2-фторпиридин-4-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 166);
 трет-бутил 4-{4- [(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил} амино)этил] фенил}-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксилата (соед. 167);
 2-((1S)-1-[4-(1-акрилоил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 168);
 2-{[(1S)-1-4-{[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил} этил]амино}-8-[(2S)-1,1,1-трифторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 169);
 2-{[(1S)-1-4-{[3,3-дифторпиперидин-1-ил]метил]фенил} этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 170);
 8-[(1S)-1-циклопропилэтил]-2-{[(1S)-1-(4-{[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]метил}-3-фторфенил)этил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 171);
 2-{[(1S)-1-(6-хлор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-3-ил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 172);
 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[4-(морфолин-4-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 173);
 бензил 4-{4-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил} амино)этил]фенил} пиперазин-1-карбоксилата (соед. 174);
 2-((1S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 175);
 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[4-(пиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 176);
 2-((1S)-1-[4-(4-этилпиперазин-1-ил)фенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 177);
 бензил 4-{2-фтор-4-[(1S)-1-({8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил} амино)этил]фенил} пиперазин-1-карбоксилата (соед. 178);
 2-((1S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-3-фторфенил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 179);
 8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[6-(пиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил)амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 180);
 2-((1S)-1-[6-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил]этил)амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 181);
 2-{[(1S)-1-4-{[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил} этил]амино}-8-(2-азидоэтил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 182);
 2-{[(1S)-1-4-{[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]-3-фторфенил} этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 183);
 2-{[(1S)-1-4-{[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил} этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8Н)-она (соед. 184);
 трет-бутил 4-(4-{(1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил} бензил)пиперазин-1-карбоксилата (соед. 185);
 2-{[(1S)-1-4-{[4-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил} этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пирими-

дин-7(8H)-она (соед. 186);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 187);

8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-{{[(1S)-1-{4-[(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино} пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 188);

трет-бутил 4-(4-{{[(1S)-1-[(8-этил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил)амино]этил}бензоил]пиперазин-1-карбоксилата (соед. 189);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 190);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)карбонил]-3-фторфенил}этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 191);

N-(1-акрилоилпиперидин-4-ил)-2-фтор-4-[(1S)-1-{{7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензамида (соед. 192);

трет-бутил 6-[(1S)-1-{{8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил}амино}этил]-3',6'-дигидро-3,4'-бипиридин-Г(2H)-карбоксилата (соед. 193);

2-{{[(1S)-1-(1'-акрилоил-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она(соед. 194);

2-((1S)-1-(1'-(циклопропилкарбонил)-1',2',3',6'-тетрагидро-3,4'-бипиридин-6-ил)этил}амино)-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 195);

8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]-2-((1S)-1-[2'-(трифторметил)-3,4'-бипиридин-6-ил]этил}амино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 196);

2-{{[(1S)-1-(2'-фтор-3,4'-бипиридин-6-ил)этил]амино}-8-[(2S)-3-метилбутан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 197);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-[(2S)-1-фторпропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 198);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-[(2S)-1-гидроксипропан-2-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 199);

трет-бутил 4-{4-[(1S)-1-{{4-циано-8-(2,2-диметилпропил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]бензил}пиперазин-1-карбоксилата (соед. 200);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-этоксипиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 201);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(2,2-диметилпропил)-4-(метиламино)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 202);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-(диметиламино)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 203);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-4-карбонитрила (соед. 204);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-[(2,4-диметоксибензил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 205);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-4-амино-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 206);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(2R)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 207);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(3R)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 208);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(2R)-4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 209);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(2S)-4-акрилоил-2-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 210);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(3S)-4-акрилоил-3-метилпиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 2R);

2-{{[(1S)-1-(4-{{(2S)-4-акрилоил-2-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил}метил}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 212);

2-{{[(1S)-1-{6-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-3-ил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 213);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 214);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 215);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(2,6-дифторбензил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 216);

2-{{[(1S)-1-{4-[(4-акрилоилпиперазин-1-ил)метил]фенил}этил]амино}-8-(4-этинил-2-фторбензил)пи-

ридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 217);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-циклопропилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 218);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 219);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 220);

2-{{[(1S)-1-(4-{1-[4-(2-метилакрилоил)пиперазин-1-ил]пропил}фенил)этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 221);

2-{{[(1S)-1-[4-(1-{4-[(2E)-бут-2-еноил]пиперазин-1-ил}пропил)фенил]этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 222);

2-{{[(1S)-1-(4-{{[(3R)-1-акрилоилпирролидин-3-ил]окси}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 223);

2-{{[(1S)-1-(4-{{[(3S)-1-акрилоилпирролидин-3-ил]окси}фенил)этил]амино}-8-этилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 224);

фенил 4-[(1S)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилата (соед. 225);

фенил 4-[(1R)-1-{4-[(1S)-1-{[7-оксо-8-(пропан-2-ил)-7,8-дигидропиридо[2,3-d]пиримидин-2-ил]амино}этил]фенил}пропил]пиперазин-1-карбоксилата (соед. 226);

2-{{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 227);

2-{{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 228);

2-{{[(1R)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 229);

2-{{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 230);

2-{{[(1S)-1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 231);

4-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]бензил}пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (соед. 232);

4-(1-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро-[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового эфира (соед. 233);

4-((S)-1-{4-[(S)-1-(1-этил-2-оксо-1,2-дигидро[1,6]нафтиридин-7-иламино)этил]фенил}пропил)пиперазин-1-карбоновой кислоты фенилового эфира (соед. 234);

7-{{(S)-1-[4-(3,3-дифторпиперидин-1-илметил)фенил]этиламино}-1-(2,2-диметилпропил)-1H-[1,6]нафтиридин-2-она (соед. 235);

7-{{(S)-1-[4-(4-акрилоилпиперазин-1-илметил)фенил]этиламино}-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-она (соед. 236);

7-((S)-1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-она (соед. 237);

7-((S)-1-[4-[(S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил]этиламино)-1-этил-1H-[1,6]нафтиридин-2-она (соед. 238);

7-{{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соед. 239);

2-{{[(1S)-1-{4-[1-(4-пропаноилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 240);

2-{{[(1S)-1-(4-{{[(1S)-1-[4-(3-хлорпропаноил)пиперазин-1-ил]-2-циклопропилэтил}фенил)этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 242);

2-{{[(1S)-1-(4-{{[(1R)-1-[4-(3-гидроксипропаноил)пиперазин-1-ил]пропил}фенил)этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 243);

2-[(1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 244);

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 245);

2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 246);

2-[(1-{4-[1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 247);

2-[(1-{4-[(1R)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 248);

2-[(1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)пропил]фенил}циклопропил)амино]-8-(пропан-2-ил)пи-

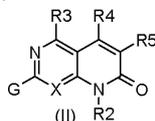
ридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 249);

2-{[(1S)-1-{4-[(2E)-пент-2-ен-3-ил]фенил}этил]амино}-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-она (соед. 250) и

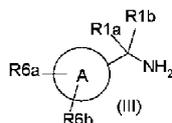
7-{[(1S)-1-{4-[(1S)-1-(4-акрилоилпиперазин-1-ил)-2-циклопропилэтил]фенил}этил]амино}-1-(пропан-2-ил)-1,6-нафтиридин-2(1H)-она (соед. 251).

6. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено в п.1, включающий

взаимодействие соединения формулы (II)



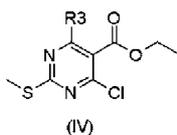
где G представляет собой хлор, MeS(O)₂- или MeS(O)-; R2, R3, R4 и R5 такие, как определены в п.1; с соединением формулы (III)



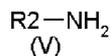
где A, R1a, R1b, R6a и R6b такие, как определены в п.1; с получением соединения общей формулы (I).

7. Способ по п.6, где в соединении формулы (II) G представляет собой MeS(O)₂- или MeS(O)- и R2, R3, R4 и R5 такие, как определены в п.1, и соединение формулы (II) получают согласно следующим стадиям:

Стадия 2a): замещение хлора промежуточного соединения формулы (IV)

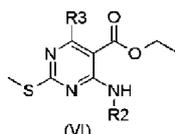


где R3 представляет собой водород или линейный (C₁-C₆)алкил путем реакции с промежуточным амином формулы (V)



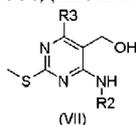
где R2 такой, как определено в п.1, с получением соединения формулы (VI);

Стадия 2b): взаимодействие соединения формулы (VI)



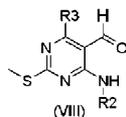
где R2 и R3 такие, как определены выше, с восстанавливающим агентом, с получением соединения формулы (VII);

Стадия 2c): взаимодействие полученного соединения формулы (VII):

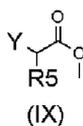


где R2 и R3 такие, как определены в п.1, с подходящим окисляющим реагентом, с получением соединения формулы (VIII);

Стадия 2d): взаимодействие полученного соединения формулы (VIII)

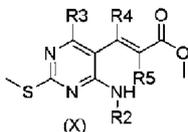


где R2 и R3 такие, как определены выше, с соединением формулы (IX)



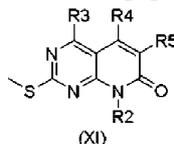
где Y представляет собой подходящую уходящую группу для реакции Виттига или Хорнера-Водсворта-Эммонса (или реакции ХВЭ), выбранную из трифенилфосфорана и диэтилфосфоната, и R5 представляет собой водород или фтор, с получением соединения формулы (X);

Стадия 2e): циклизация промежуточного соединения формулы (X)



где R2, R3, R4 и R5 такие, как определены в п.1, в щелочных условиях, с получением промежуточного соединения (XI);

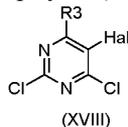
Стадия 2f): смешивание полученного соединения формулы (XI)



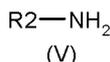
где R2, R3, R4 и R5 такие, как определены выше, с окисляющим реагентом, с получением соединения формулы (II).

8. Способ по п.6, где в соединении формулы (II) G представляет собой хлор, R4 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, R5 представляет собой водород и R2 и R3 такие, как определено в п.1, и соединение формулы (II) получают согласно следующим стадиям:

Стадия 4a): взаимодействие соединения формулы (XVIII):

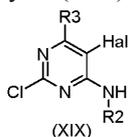


где R3 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, и Hal предпочтительно представляет собой бром или йод, с промежуточным соединением формулы (V):

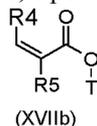


где R2 такой, как определено в п.1, с получением соединения формулы (XIX);

Стадия 4b): смешивание соединения формулы (XIX):

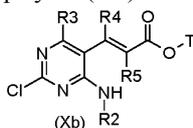


где R2, R3 и Hal такие, как определено выше, с реагентом формулы (XVIIb)



где R4 представляет собой водород или необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, R5 и T представляют собой водород, с получением соединения формулы (Xb);

Стадия 4c): циклизация соединения формулы (Xb)

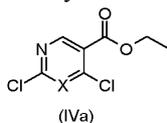


где R2, R3, R4, R5 и T такие, как определено выше, путем добавления уксусного альдегида, с получением промежуточного соединения формулы (II).

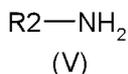
9. Способ по п.6, где в соединении формулы (II) G представляет собой хлор, X представляет собой азот или -CH-, R2 такой, как определено в п.1, R3 и R4 представляют собой водород и R5 представляет

собой водород или OR12, где R12 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, и соединение формулы (II) получают согласно следующим стадиям:

Стадия 4d): замещение атома хлора в промежуточном соединении (IVa)

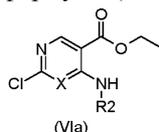


где X представляет собой N или -CH, с промежуточным амином формулы (V)



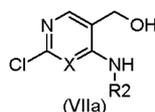
где R2 такой, как определено в п.1, с получением соединения формулы (VIa);

Стадия 4e): взаимодействие соединения формулы (VIa)



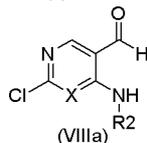
где X представляет собой N или -CH и R2 такой, как определено выше, с восстанавливающим агентом, с получением соединения (VIIa);

Стадия 4f): взаимодействие полученного соединения формулы (VIIa)

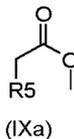


где X представляет собой N или -CH и R2 такой, как определено выше, с подходящим окисляющим реагентом, с получением соединения формулы (VIIIa);

Стадия 4g): взаимодействие полученного соединения формулы (VIIIa)



где R2 такой, как определено выше, с соединением формулы (IXa):



где R5 представляет собой водород или OR12, где R12 представляет собой необязательно замещенный линейный или разветвленный (C₁-C₆)алкил, с получением соединения формулы (II).

10. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-5 в производстве лекарственного средства с противораковой активностью.

11. Применение по п.10, где противораковая активность вызвана и/или связана с повышенным уровнем 2-гидроксиглутарата.

12. Применение по п.10, где противораковая активность вызвана и/или связана с мутированными ИДГ (изоцитратдегидрогеназы) ферментами.

13. Применение по п.10, где противораковая активность вызвана и/или связана со сверхфункциями ИДГ дт (изоцитратдегидрогеназы дикого типа).

14. Применение по любому из пп.10-13, где рак выбирают из группы, состоящей из карцином; гемопоэтических опухолей лимфоидной клеточной линии; гемопоэтических опухолей миелоидной клеточной линии; опухолей мезенхимального происхождения; опухолей центральной и периферической нервной системы; меланомы; семиномы; тератокарциномы; остеосаркомы; пигментной ксеродермии; кератоксантомы; рака щитовидной железы; саркомы Капоши; хондросаркомы и холангиокарциномы.

15. Применение по п.14, где указанные карциномы выбраны из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, молочной железы, почек, печени, толстой кишки, легкого, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, простаты и карциномы кожи.

16. Применение по п.14, где указанные гемопоэтические опухоли лимфоидной клеточной линии выбраны из группы, состоящей из лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, В-клеточной лимфомы, ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, неходжкинской лимфомы, лимфомы волосатых клеток и лимфомы Беркитта.

17. Применение по п.14, где указанные гемопоэтические опухоли миелоидной клеточной линии выбраны из группы, состоящей из острых и хронических миелогенных лейкозов, миелодиспластического синдрома и промиелоцитарного лейкоза.

18. Применение по п.14, где указанные опухоли мезенхимального происхождения выбраны из группы, состоящей из фибросаркомы и рабдомиосаркомы.

19. Применение по п.14, где указанные опухоли центральной и периферической нервной системы выбраны из группы, состоящей из глиомы, глиобластомы, мультиформной глиобластомы, астроцитомы, олигодендроглиомы, параглиомы, нейробластомы и шванномы.

20. Применение по п.14, где указанный рак щитовидной железы выбран из группы, состоящей из папиллярной карциномы щитовидной железы и медуллярной карциномы щитовидной железы.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5 в сочетании с фармацевтически приемлемым эксципиентом, носителем или разбавителем.

22. Фармацевтическая композиция по п.21, дополнительно содержащая один или более химиотерапевтических агентов.

23. Набор, содержащий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-5 и один или более химиотерапевтических агентов в виде объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в противораковой терапии.

