

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.07.31

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.07.31

(54) ПИРИДОПИРИМИДИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ CDK2/4/6

(31) 62/371,602; 62/533,347

(32) 2016.08.15; 2017.07.17

(33) US

(86) PCT/IB2017/054655

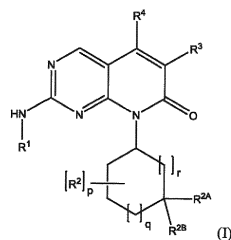
(87) WO 2018/033815 2018.02.22

(71) Заявитель:
ПФАЙЗЕР ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Бехенна Дуглас Карл, Чэнь Пин,
Фриман-Кук Кевин Дэниэл, Хоффман
Роберт Луис, Джалаи Мехран, Нагата
Асако, Наир Саджив Кришнан,
Нинкович Саша, Орнелас Марта
Алисия, Палмер Синтия Луиз, Жуй
Юджин Юаньцзинь (US)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В. (RU)**

(57) Данное изобретение относится к соединениям общей формулы (I) и их фармацевтическим приемлемым солям, где $R^1, R^2, R^{2A}, R^{2B}, R^3, R^4, R^{5A}, R^{5B}, R^6, R^7, R^8, R^9, p, q$ и g такие, как определено в данном документе, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к способам использования таких соединений, солей и композиций для лечения аномального роста клеток, в том числе рака.



ПИРИДОПИРИМИДИНОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ CDK2/4/6**Ссылка на перечень последовательностей**

Данная заявка подается в электронном виде через EFS-Web и включает в себя поданный в электронном виде перечень последовательностей в формате .txt. Файл в формате .txt содержит перечень последовательностей, озаглавленный "PC72302SEQLISTING_ST25.txt", созданный 17 июля 2017 года и имеющий размер 2 КВ. Перечень последовательностей, содержащийся в файле в формате .txt, является частью описания изобретения и полностью включен в данный документ посредством ссылки.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формул (I)-(VII) и их фармацевтически приемлемым солям, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения и соли, и к их применениям. Соединения, соли и композиции по настоящему изобретению полезны для лечения или ослабления симптомов расстройств с аномальной пролиферацией клеток, таких как рак.

Предшествующий уровень техники

Циклинзависимые киназы (CDK) являются важными клеточными ферментами, которые выполняют важнейшие функции в регулировании деления и пролиферации эукариотических клеток. Каталитические единицы циклинзависимых киназ активируются регуляторными субъединицами, известными как циклины. Идентифицировано по меньшей мере шестнадцать циклинов млекопитающих (Johnson DG, Walker CL. Cyclines and Cell Cycle Checkpoints. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* (1999) 39:295-312). Циклин B/CDK1, циклин A/CDK2, циклин E/CDK2, циклин D/CDK4, циклин D/CDK6 и вероятные другие гетеродины являются важными регуляторами прогрессирования клеточного цикла. Дополнительные функции циклин/CDK гетеродинов включают регуляцию транскрипции, репарацию ДНК, дифференцировку и апоптоз (Morgan DO. Cycline-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* (1997) 13:261-291).

Было продемонстрировано, что ингибиторы циклинзависимых киназ полезны в лечении рака. Было показано, что повышенная активность или временно аномальная активация циклинзависимых киназ приводит к развитию опухолей человека, и развитие опухолей человека обычно связано с изменениями либо самих белков CDK, либо их регуляторов (Cordon-Cardo C. Mutations of cell cycle regulators: biological and clinical

implications for human neoplasia. *Am. J. Pathol.* (1995) 147:545-560; Karp JE, Broder S. Molecular foundations of cancer: new targets for intervention. *Nat. Med.* (1995) 1:309-320; Hall M, Peters G. Genetic alterations of cyclins, cyclin-dependent kinases, and Cdk inhibitors in human cancer. *Adv. Cancer Res.* (1996) 68:67-108). Сообщалось об амплификациях регуляторных субъединиц CDK и циклинов и мутации, делеции гена или транскрипционном сайленсинге эндогенных ингибиторов CDK (Smalley et al. Identification of novel subgroup of melanomas with KIT/cyclin-dependent kinase-4 overexpression. *Cancer Res* (2008) 68: 5743-52).

Проводятся клинические испытания ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба, рибоциклиба и абемациклиба против рака молочной железы и других видов рака, в качестве единственных агентов или в комбинации с другими терапевтическими средствами. Палбоциклиб и рибоциклиб разрешены для лечения рецептор гормона (HR)-положительного, рецептор эпидермального фактора роста человека 2 (HER2)-отрицательного запущенного или метастатического рака молочной железы в комбинации с ингибиторами ароматазы у женщин после менопаузы, и в случае палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом после прогрессирования заболевания после эндокринной терапии (O'Leary et al. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nature Reviews* (2016) 13:417-430). Хотя ингибиторы CDK4/6 показали значительную клиническую эффективность при эстрогеновый рецептор (ER)-положительном метастатическом раке молочной железы, в отношении других киназ их эффект со временем может стать ограниченным из-за развития первичной или приобретенной резистентности.

Сверхэкспрессия CDK2 связана с аномальной регуляцией клеточного цикла. Комплекс циклин E/CDK2 играет важную роль в регуляции G1/S перехода, биосинтеза гистонов и дупликации центросомы. Прогрессирующее фосфорилирование Rb (белок ретинобластомы) комплексом циклин D/Cdk4/6 и комплексом циклин E/Cdk2 высвобождает фактор транскрипции G1, E2F, и промотирует вхождение в S-фазу. Активация комплекса циклин A/CDK2 во время ранней S-фазы промотирует фосфорилирование эндогенных субстратов, которые обеспечивают репликацию ДНК и инактивацию E2F, для завершения S-фазы (Asghar et al. *History and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy*, *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2015; 14(2): 130-146).

Циклин E, регуляторный циклин для CDK2, часто сверхэкспрессируется при раке. Амплификацию или сверхэкспрессию циклина E уже давно связывают с плохими исходами при раке молочной железы (Keyomarsi et al., Cyclin E and survival in patients with breast cancer. *N Engl J Med.* (2002) 347:1566-75). Сверхэкспрессия циклина E2

(CCNE2) связана с эндокринной резистентностью в клетках рака молочной железы, и сообщалось, что ингибирование CDK2 восстанавливает восприимчивость к тамоксифену или ингибиторам CDK4 в резистентных к тамоксифену и сверхэкспрессирующих CCNE2 клетках (Caldon et al., Cyclin E2 overexpression is associated with endocrine resistance but not insensitivity to CDK2 inhibition in human breast cancer cells. *Mol Cancer Ther.* (2012) 11:1488-99; Herrera-Abreu et al., Early Adaptation and Acquired Resistance to CDK4/6 Inhibition in Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer, *Cancer Res.* (2016) 76: 2301-2313). По имеющимся сведениям, амплификация циклина E также вносит вклад в резистентность к трастузумабу при HER2+ раке молочной железы (Scaltriti et al. Cyclin E amplification/overexpression is a mechanism of trastuzumab resistance in HER2+ breast cancer patients, *Proc Natl Acad Sci.* (2011) 108: 3761-6). Также по имеющимся сведениям, сверхэкспрессия циклина E играет роль в базальноподобном и трижды отрицательном раке молочной железы (TNBC), а также в воспалительном раке молочной железы (Elsawaf & Sinn, Triple Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations, *Breast Care* (2011) 6:273-278; Alexander et al., Cyclin E overexpression as biomarker for комбинация treatment strategies in inflammatory breast cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14897-14911).

Амплификация или сверхэкспрессия циклина E1 (CCNE1) также связана с плохими исходами при раке яичника, желудка, эндометрия и других видах рака (Nakayama et al., Gene amplification *CCNE1* is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer, *Cancer* (2010) 116: 2621-34; Etemadmoghadam et al., Resistance to CDK2 inhibitors is Associated with Selection of Polyploid Cells in CCNE1-Amplified Ovarian Cancer, *Clin Cancer Res* (2013) 19: 5960-71; Au-Yeung et al., Selective Targeting of Cyclin E1-Amplified High-Grade Serous Ovarian Cancer by Cyclin-Dependent Kinase 2 and AKT Inhibition, *Clin. Cancer Res.* (2017) 23:1862-1874; Ayhan et al., CCNE1 copy-number gain and overexpression identify ovarian clear cell carcinoma with poor prognosis, *Modern Pathology* (2017) 30: 297-303; Ooi et al., Gene amplification of CCNE1, CCND1, and CDK6 in gastric cancers detected by multiplex ligation-dependent probe amplification and fluorescence in situ hybridization, *Hum Pathol.* (2017) 61: 58-67; Noske et al., Detection of *CCNE1/URI* (19q12) amplification by *in situ* hybridisation is common in high grade and type II endometrial cancer, *Oncotarget* (2017) 8: 14794-14805).

Низкомолекулярный ингибитор динациклиб (МК-7965) ингибирует CDK1, CDK2, CDK5 и CDK9 и в настоящее время находится в стадии клинических исследований в отношении рака молочной железы и гематологических видов рака. Селициклиб (росковитин или CYC202), который ингибирует CDK2, CDK7 и CDK9, исследуется для

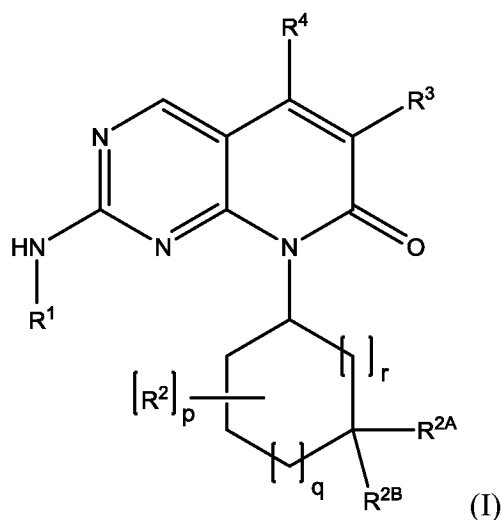
лечения запущенных солидных опухолей в сочетании с химиотерапией. Несмотря на значительные усилия, к настоящему времени не существует разрешенных к применению агентов, направленно воздействующих на CDK2 (Cicenas et al. Highlights of Latest Advances in Research on CDK Inhibitors. *Cancers*, (2014) 6:2224-2242). Остается потребность в обнаружении ингибиторов CDK, имеющих новые профили активности, в частности направленно воздействующих на CDK2.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены, в части, соединения формул (I)-(VII) и их фармацевтически приемлемые соли. Такие соединения могут ингибировать активность CDK, в том числе CDK2, CDK4 и/или CDK6, тем самым осуществляя биологические функции. Предложены также фармацевтические композиции и лекарственные средства, содержащие соединения или соли по изобретению, одни или в комбинации с дополнительными противораковыми терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

Согласно настоящему изобретению также предложены, в части, способы получения соединений, фармацевтически приемлемых солей и композиций по изобретению и способы их использования.

В одном аспекте изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероцикл и C_3 - C_8 циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 -

С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

где каждый указанный С₁-С₄алкил и С₁-С₄фторалкил в R^2 , R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен OH, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R^3 представляет собой H, F, Cl, NH₂, С₁-С₄алкил или С₁-С₄фторалкил, где указанные С₁-С₄алкил и С₁-С₄фторалкил возможно замещены OH, CN, С₁-С₄алкокси, С₁-С₄фторалкокси, CONH₂ и COOH;

R^4 представляет собой H, С₁-С₂алкил или С₁-С₂фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO₂ R^7 , SO₂NR⁸ R^9 , NHSO₂ R^7 или NHSO₂NR⁸ R^9 ;

R^{5B} представляет собой NHSO₂ R^7 или NHSO₂NR⁸ R^9 ;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R^7 представляет собой С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, -L-(С₃-С₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R^8 и R^9 независимо представляют собой H, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, -L-(С₃-С₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил); или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероциклил;

где каждый указанный С₁-С₄алкил и С₁-С₄фторалкил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен OH, С₁-С₄алкокси, С₁-С₄фторалкокси или SO₂Me, и каждый указанный С₃-С₈циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен С₁-С₄алкилом, OH, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

L представляет собой связь или С₁-С₄алкилен, где указанный С₁-С₄алкилен возможно замещен OH, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2 или 3; и

r равно 0, 1 или 2.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

Согласно изобретению также предложены способы и применения, включающие

введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных агентов или их можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности агентами стандартного лечения, подходящими для конкретного вида рака.

В еще одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток, в частности рака, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного противоракового агента, где указанные количества вместе эффективны в лечении указанного аномального роста клеток.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в качестве лекарственного средства, в частности лекарственного средства для лечения рака.

В другом аспекте изобретение относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении аномального роста клеток, в частности рака, у субъекта.

В еще одном аспекте изобретения предложено применение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения аномального роста клеток, в частности рака, у субъекта.

В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции для применения в лечении аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, содержащей соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В еще одном другом аспекте изобретения предложено применение соединения любой из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для лечения аномального роста клеток у субъекта.

Во многих воплощениях вышеуказанных соединений, способов и применений аномальный рост клеток представляет собой рак.

В некоторых воплощениях предложенные способы и применения дают один или

более из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного CDK2, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного расстройства, в частности рака. В некоторых воплощениях расстройство представляет собой рак, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного CDK2, CDK4 и/или CDK6, у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для лечения указанного расстройства, в частности рака. В некоторых воплощениях расстройство представляет собой рак, который характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В некоторых воплощениях способы и применения, описанные в данном документе, дополнительно включают введение субъекту некоторого количества дополнительного противоракового терапевтического агента или паллиативного агента, где указанные количества вместе эффективны в лечении указанного аномального роста клеток. Каждое из воплощений соединений по настоящему изобретению, описанное ниже, может быть объединено с одним или более другими воплощениями соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, не противоречащими воплощению(ям), с которыми оно объединено.

Кроме того, каждое из воплощений, описывающих ниже изобретение, охватывает в его объеме фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Соответственно, фраза “или его фармацевтически приемлемая соль” подразумевается в описании всех соединений, описанных в данном документе.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1 демонстрирует частоту амплификации циклина E1/2 (CCNE1/2) типом опухоли (<http://oasis.pfizer.com/>).

Фиг. 2 демонстрирует данные IC₅₀ *in vitro* для соединения Примера 10 и палбоциклиба в (А) анализе ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ) Ovcар3 Rb (CCNE-амплифицированная карцинома яичника); (В) анализе ELISA HCC1806 Rb (CCNE-

амплифицированная карцинома молочной железы); (C) анализе пролиферации клеток Ovcар3; и (D) анализе пролиферации клеток HCC1806.

Фиг. 3 демонстрирует ингибирование роста опухоли для соединения Примера 2 в мышинной модели опухолевого ксенотрансплантата Ovcар3 при 10 миллиграмм на килограмм массы тела PO (перорально) QD (один раз в сутки), 50 миллиграмм на кг массы тела PO QD и 50 миллиграмм на кг массы тела PO BID (два раза в сутки).

Фиг. 4 демонстрирует ингибирование роста опухоли для соединения Примера 10 в мышинной модели опухолевого ксенотрансплантата HCC1806 при 30 миллиграмм на кг массы тела PO BID, 50 миллиграмм на кг массы тела PO BID и 75 миллиграмм на кг массы тела PO BID.

Подробное описание

Настоящее изобретение для лучшего понимания разъясняется в следующем далее подробном описании предпочтительных воплощений изобретения и в Примерах, приведенных в данном документе. Следует иметь в виду, что терминология, использованная в данном документе, предназначена для описания только конкретных воплощений и не является ограничивающей. Следует также иметь в виду, что если в данном документе не дано конкретного определения, то терминология, использованная в данном документе, применена в ее традиционном значении, известном в соответствующей области техники.

Использованная в данном документе форма единственного числа включает в себя формы множественного числа, если не указано иное; например, заместитель включает в себя один или более заместителей.

Изобретение, описанное в данном документе, соответствующим образом может быть осуществлено на практике в отсутствие любого(ых) элемента(ов), конкретно не раскрытого(ых) в данном документе. Так, например, в каждом случае в данном документе любой из терминов "содержащий", "состоящий по существу из" и "состоящий из" может быть заменен любым из двух других терминов.

"Алкил" относится к насыщенному, одновалентному алифатическому углеводородному радикалу, включая прямоцепочечные и разветвленные группы, имеющему конкретно указанное количество атомов углерода. Алкильные заместители обычно содержат от 1 до 20 атомов углерода ("C₁-C₂₀алкил"), предпочтительно от 1 до 12 атомов углерода ("C₁-C₁₂алкил"), более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода ("C₁-C₈алкил"), или от 1 до 6 атомов углерода ("C₁-C₆алкил"), или от 1 до 4 атомов углерода ("C₁-C₄алкил"). Примеры алкильных групп включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-

бутил, изобутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неропентил, *n*-гексил, *n*-гептил, *n*-октил и т.п. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В частности, если конкретно не указано иное, алкильные группы могут быть замещены одной или более галогеновыми группами в количестве вплоть до количества атомов водорода, присутствующих на алкильной группировке. Таким образом, C₁-C₄алкил включает в себя галогенированные алкильные группы, в частности фторированные алкильные группы, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, например трифторметил или дифторэтил (т.е. CF₃ и -CH₂CHF₂).

Алкильные группы, описанные в данном документе как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, выбранными независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может быть равно общему количеству атомов водорода на алкильной группировке в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл. Возможно замещенные алкильные группы обычно содержат от 1 до 6 возможных заместителей, иногда от 1 до 5 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 4 возможных заместителей или, более предпочтительно, от 1 до 3 возможных заместителей.

Возможные группы-заместители, подходящие для алкила, включают, без ограничения, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил, галоген, =O (оксо), =S (тионо), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x и -OC(O)NR^xR^y, где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил или 5-12-членный гетероарил, или R^x и R^y вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)_q где q равно 0-2; каждый из R^x и R^y возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' и -OC(O)NR'₂, где каждый R' независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил или C₅-C₁₂гетероарил; и где каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как далее определено в данном

документе.

Типичные группы-заместители на алкиле включают галоген, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $-\text{O-C}_6\text{-C}_{12}$ арил, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{COOR}^x$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил, где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, или R^x и R^y вместе с N , к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членное гетероциклильное или 5-12-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S(O)_q , где q равно 0-2; где каждый указанный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, группы $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ и группы $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$.

В некоторых воплощениях алкил возможно замещен одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, которые независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, группы $-\text{O-C}_6\text{-C}_{12}$ арил, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, $-\text{COOR}^x$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арила, 5-12-членного гетероарила и 3-12-членного гетероциклила; где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, или R^x и R^y вместе с N , к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членное гетероциклильное или 5-12-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S(O)_x , где x равно 0-2; и каждый указанный $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арил, 5-12-членный гетероарил и 3-12-членный гетероциклил возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ гидроксиалкила, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси- $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, группы $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})$ и группы $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{алкил})_2$.

В других воплощениях алкил возможно замещен одним или более заместителями, предпочтительно 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, $-\text{OH}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ арила и 5-12-членного гетероарила; где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил, или R^x и R^y вместе с N , к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членное гетероциклильное или 5-12-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O , N и S(O)_x , где x равно 0-2; и где каждый указанный

циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₄алкокси-C₁-C₆алкила, -CN, -NH₂, группы -NH(C₁-C₄алкил) и группы -N(C₁-C₄алкил)₂.

В некоторых случаях замещенные алкильные группы конкретно названы с учетом группы-заместителя; например, "галогеналкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, которая замещена одним или более галогеновыми заместителями и типично содержит 1-6 атомов углерода или, предпочтительно, 1-4 атомов углерода или 1-2 атома углерода и 1, 2 или 3 атома галогена (т.е. "C₁-C₆галогеналкил", "C₁-C₄галогеналкил" или "C₁-C₂галогеналкил"). Более конкретно, фторированные алкильные группы могут конкретно упоминаться как фторалкильные группы, например, C₁-C₆, C₁-C₄ или C₁-C₂фторалкильные группы, которые обычно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора. Таким образом, C₁-C₄фторалкил включает в себя трифторметил (-CF₃), дифторметил (-CF₂H), фторметил (-CFH₂), дифторэтил (-CH₂CF₂H) и т.п.

Аналогично, "гидроксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, замещенной одним или более гидроксизаместителями и типично содержит 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атомов углерода, и 1, 2 или 3 гидроксиды (т.е. "C₁-C₆гидроксиалкил"). Таким образом, C₁-C₆гидроксиалкил включает в себя гидроксиметил (-CH₂OH) и 2-гидроксиэтил (-CH₂CH₂OH).

"Алкоксиалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, замещенной одним или более алкоксизаместителями. Алкоксиалкильные группы типично содержат 1-6 атомов углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 заместителями C₁-C₄алкилокси. Такие группы иногда описаны в данном документе как C₁-C₄алкилокси-C₁-C₆алкил.

"Аминоалкил" относится к алкильной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, замещенной одной или более замещенными или незамещенными аминогруппами, и такие группы дополнительно определены в данном документе. Аминоалкильные группы типично содержат 1-6 атомов углерода в алкильной части и замещены 1, 2 или 3 аминозаместителями. Так, C₁-C₆аминоалкил включает в себя, например, аминометил (-CH₂NH₂), *N,N*-диметиламиноэтил (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-циклопропиламино)пропил (-CH₂CH₂CH₂NH-^cPr) и *N*-пирролидинилэтил (-CH₂CH₂.N-пирролидинил).

"Алкенил" относится к алкильной группе, как она определена в данном документе, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Обычно алкенильные группы имеют 2-20 атомов углерода ("C₂-C₂₀алкенил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода ("C₂-C₁₂алкенил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C₂-C₈алкенил"), или от 2 до 6 атомов углерода ("C₂-C₆алкенил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C₂-C₄алкенил"). Репрезентативные примеры включают, без ограничения, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2-, или 3-бутенил и т.п. Алкенильные группы не замещены или замещены группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила.

"Алкинил" относится к алкильной группе, как она определена в данном документе, содержащей по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Алкинильные группы имеют от 2 до 20 атомов углерода ("C₂-C₂₀алкинил"), предпочтительно от 2 до 12 атомов углерода ("C₂-C₁₂алкинил"), более предпочтительно от 2 до 8 атомов углерода ("C₂-C₈алкинил"), или от 2 до 6 атомов углерода ("C₂-C₆алкинил"), или от 2 до 4 атомов углерода ("C₂-C₄алкинил"). Репрезентативные примеры включают, без ограничения, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и т.п. Алкинильные группы не замещены или замещены группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила.

"Алкилен" в данном документе относится к двухвалентной углеводородной группе, имеющей конкретно указанное количество атомов углерода, которая может связывать две другие группы вместе. Иногда алкилен относится к группе -(CH₂)_t-, где t равно 1-8, и предпочтительно t равно 1-4. Если конкретно указано, алкилен может быть также замещен другими группами и может иметь одну или более степеней ненасыщения (т.е. алкениленовая или алкиниленовая группировка) или может включать в себя кольца. Открытые валентности алкилена необязательно должны быть на противоположных концах цепи. Таким образом, разветвленные алкиленовые группы, такие как -CH(Me)-, -CH₂CH(Me)- и -C(Me)₂- также входят в объем термина "алкилены", как и циклические группы, такие как циклопропан-1,1-диил, и ненасыщенные группы, такие как этилен (-CH=CH-) или пропилен (-CH₂-CH=CH-). В тех случаях, когда алкиленовая группа описана как возможно замещенная, заместители включают те заместители, которые обычно присутствуют на алкильных группах, как описано в данном документе.

"Гетероалкилен" относится к алкиленовой группе, которая описана выше, где один или более несмежных атомов углерода алкиленовой цепи заменены -N(R)-, -O- или -S(O)_x-, где R представляет собой H или подходящую группу-заместитель (например, R⁶),

и x равно 0-2; например, группа $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ представляет собой " $\text{C}_2\text{-C}_5$ "-гетероалкиленовую группу, где один из атомов углерода соответствующего алкилена заменен O.

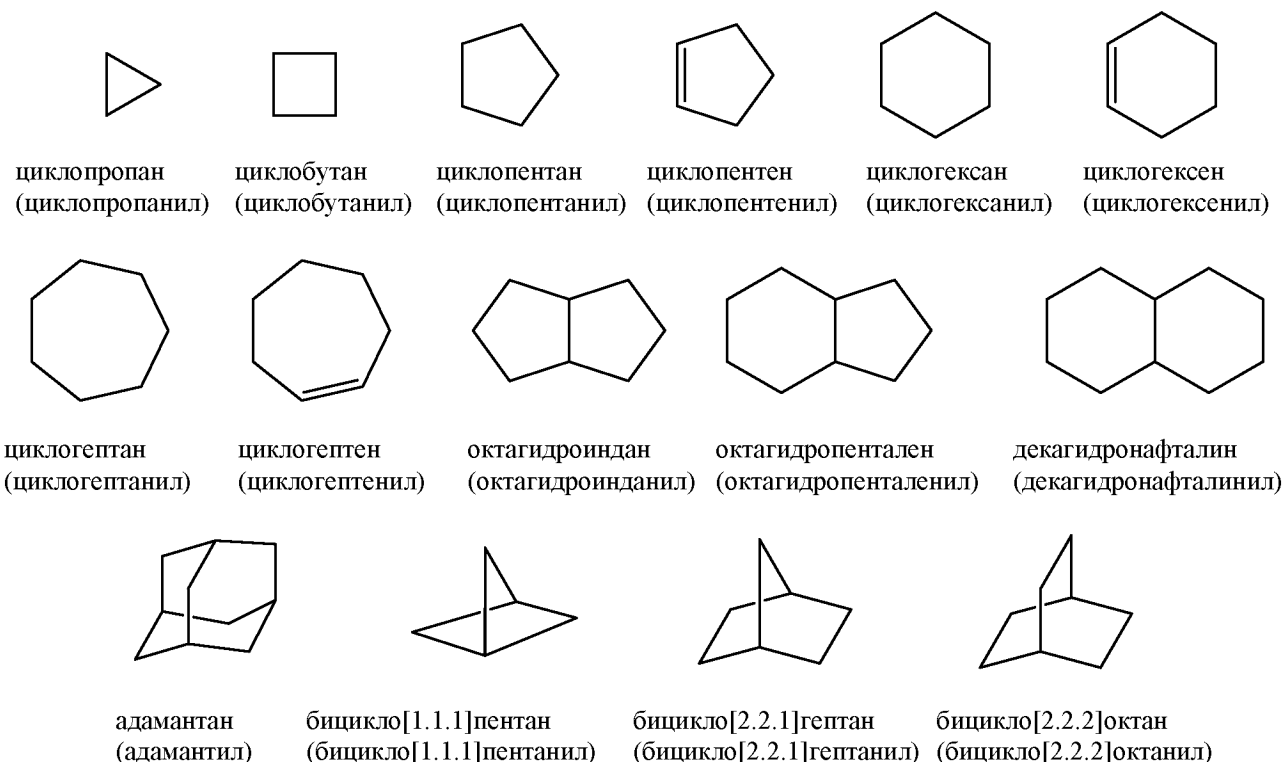
“Алкокси” относится к одновалентной группе -O-алкил, где алкильная часть имеет конкретно указанное количество атомов углерода. Алкоксигруппы типично содержат от 1 до 8 атомов углерода (“ $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкокси”), или от 1 до 6 атомов углерода (“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси”), или от 1 до 4 атомов углерода (“ $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси”); например, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси включает в себя метокси, этокси, изопропокси, *трет*-бутилокси (т.е., $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) и т.п. Алкоксигруппы не замещены или замещены на алкильной части группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила. В частности, алкоксигруппы возможно могут быть замещены одним или более атомами галогенов, и в частности одним или более атомами фтора в количестве вплоть до общего количества атомов водорода, присутствующих на алкильной части. Такие группы упоминаются как группы “галогеналкокси” (или, если они фторированы, то более конкретно как “фторалкокси”), имеющие конкретно указанное количество атомов углерода и замещенные одним или более галогеновыми заместителями. Обычно такие группы содержат 1-6 атомов углерода, предпочтительно 1-4 атома углерода и иногда 1-2 атома углерода и 1, 2 или 3 атома галогена (т.е. “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкокси”, “ $\text{C}_1\text{-C}_4$ галогеналкокси” или “ $\text{C}_1\text{-C}_2$ галогеналкокси”). Более конкретно, фторированные алкильные группы конкретно могут упоминаться как фторалкоксигруппы, например $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ или $\text{C}_1\text{-C}_2$ фторалкоксигруппы, которые обычно замещены 1, 2 или 3 атомами фтора. Таким образом, $\text{C}_1\text{-C}_4$ фторалкокси включает в себя трифторметилокси ($-\text{OCF}_3$), дифторметилокси ($-\text{OCF}_2\text{H}$), фторметилокси ($-\text{OCFH}_2$), дифторэтилокси ($-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{H}$) и т.п.

Аналогично, “тиоалкокси” относится к одновалентной группе -S-алкил, где алкильная часть имеет конкретно указанное количество атомов углерода, и возможно замещенной на алкильной части группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила; например, $\text{C}_1\text{-C}_4$ тиоалкокси включает в себя $-\text{SCH}_3$ и $-\text{SCH}_2\text{CH}_3$.

“Циклоалкил” относится к неароматической, насыщенной или частично ненасыщенной карбоциклической кольцевой системе, содержащей конкретно указанное количество атомов углерода, которая может представлять собой моноциклическую, спироциклическую, мостиковую или конденсированную бициклическую или полициклическую кольцевую систему, которая связана с основной молекулой через атом углерода циклоалкильного кольца. Обычно циклоалкильные группы по изобретению содержат 3-12 атомов углерода (“ $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ циклоалкил”), предпочтительно от 3 до 8 атомов

углерода (“C₃-C₈циклоалкил”). Репрезентативные примеры включают, например, циклопропан, циклобутан, цикlopentan, цикlopenten, циклогексан, циклогексен, циклогексадиен, циклогептан, циклогептатриен, адамантан и т.п. Циклоалкильные группы не замещены или замещены группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила.

Иллюстративные примеры циклоалкильных колец включают, без ограничения, следующие:

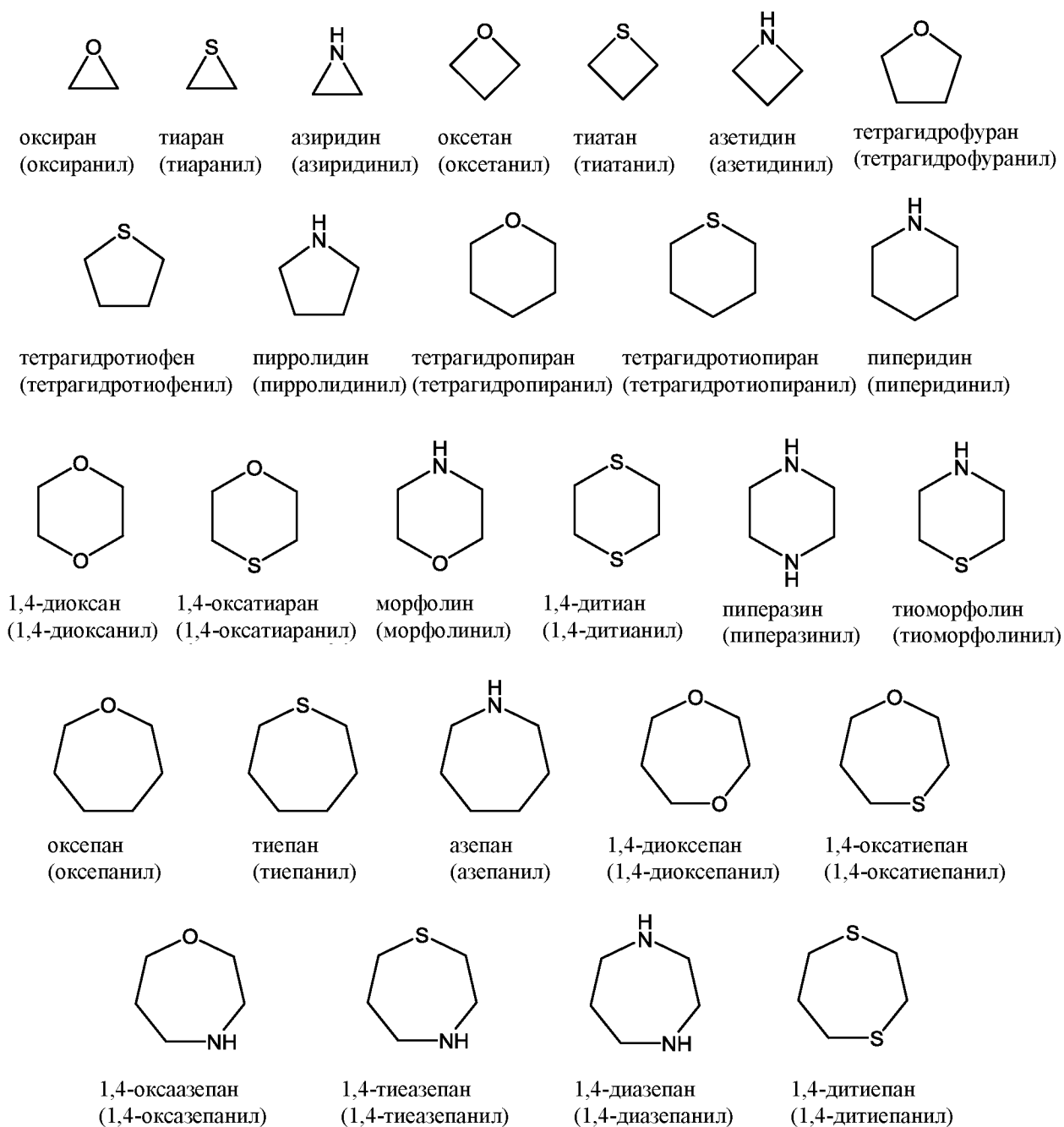


"Циклоалкилалкил" использован для описания циклоалкильного кольца, обычно C₃-C₈циклоалкила, которое связано с основной молекулой через алкиленовый линкер, обычно C₁-C₄алкилен. Циклоалкилалкильные группы иногда описаны общим количеством атомов углерода в карбоциклическом кольце и линкере и обычно содержат 4-12 атомов углерода (“C₄-C₁₂циклоалкилалкил”). Так, циклопропилметильная группа представляет собой C₄-циклоалкилалкильную группу, а циклогексилэтил представляет собой C₈-циклоалкилалкил. Циклоалкилалкильные группы не замещены или замещены на циклоалкильной и/или алкиленовой части группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкильных групп. Иногда циклоалкилалкильные группы описаны в данном документе как -L-C₃-C₈-циклоалкил, где циклоалкильная группа имеет указанное количество атомов углерода, и -L- относится к алкиленовому линкеру. Понятно, что когда -L- представляет собой связь, тогда группа представляет собой циклоалкил.

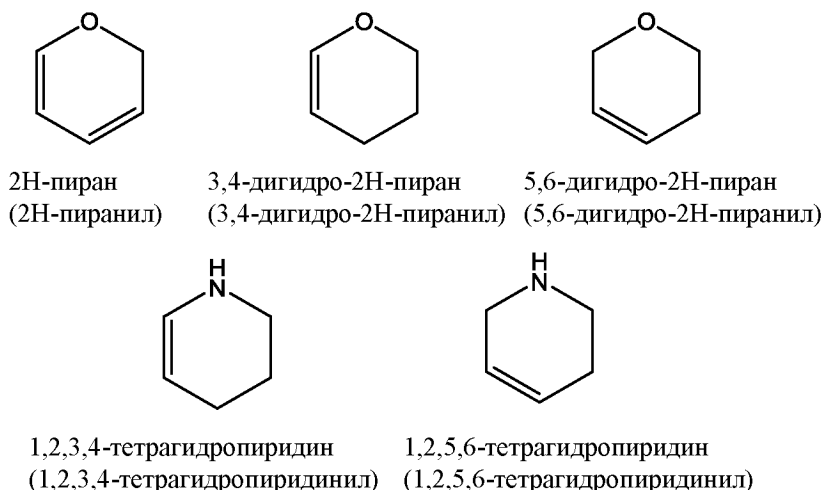
Термины "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероалициклический" использованы в данном документе взаимозаменяемым образом и относятся к ароматической, насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системе, содержащей конкретно указанное количество кольцевых атомов, в том числе по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S в качестве члена кольца, где кольцевые атомы S возможно замещены одной или двумя группами оксо (т.е. $S(O)_x$, где x равно 0, 1 или 2), и где гетероциклическое кольцо связано с основной молекулой через кольцевой атом, который может представлять собой C или N. Гетероциклические кольца включают кольца, которые представляют собой спироциклические, мостиковые или конденсированные с одним или более другими гетероциклическими или карбоциклическими кольцами, где такие спироциклические, мостиковые или конденсированные кольца сами могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими в той степени ненасыщения или ароматичности, которая имеет химический смысл, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле является атом гетероциклической части кольцевой системы. Предпочтительно, гетероциклические кольца содержат от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и $S(O)_q$, в качестве членов кольца, и более предпочтительно от 1 до 2 кольцевых гетероатомов, при условии, что такие гетероциклические кольца не содержат двух смежных атомов кислорода. Гетероциклильные группы не замещены или замещены подходящими группами-заместителями, например группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкила, арила или гетероарила. Такие заместители могут присутствовать на гетероциклическом кольце, присоединенном к основной молекуле, или на спироциклическом, мостиковом или конденсированном кольце, к которому оно присоединено. Кроме того, кольцевые атомы N возможно замещены группами, подходящими для амина, например алкильными, ацильными, карбамоильными, сульфонильными заместителями и т.п.

Гетероциклы обычно включают 3-12-членные гетероциклильные группы, предпочтительно 3-10-членные гетероциклильные группы и, более предпочтительно, 5-6-членные гетероциклильные группы в соответствии с определением, которое дано в данном документе.

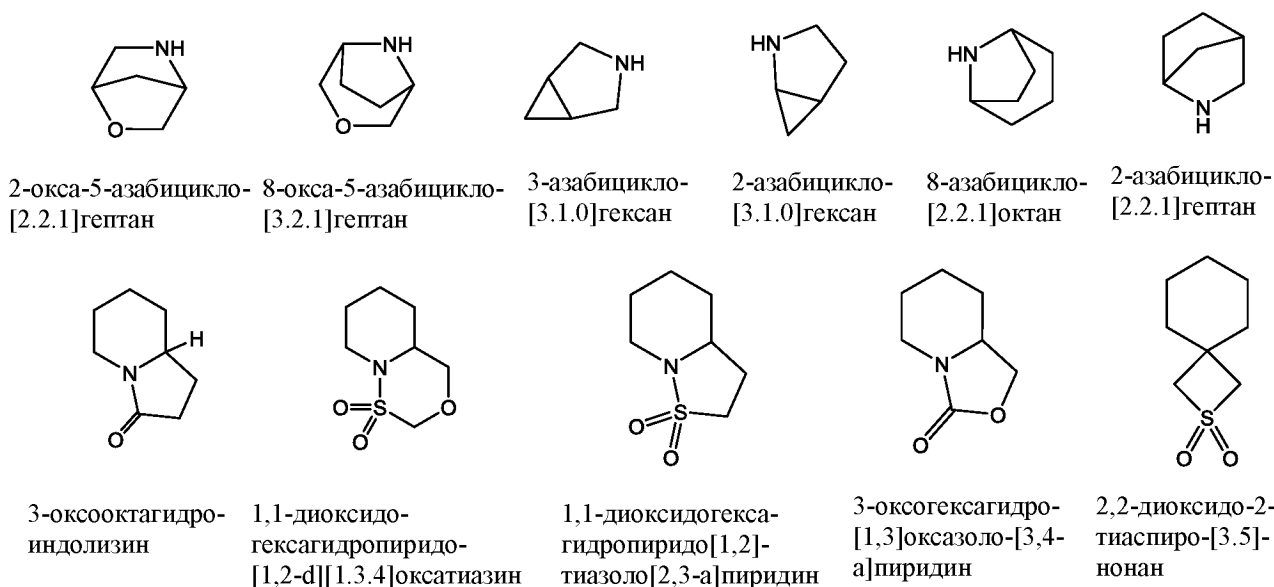
Иллюстративные примеры насыщенных гетероциклов включают, без ограничения:



Иллюстративные примеры частично ненасыщенных гетероциклов включают, без ограничения:



Иллюстративные примеры мостиковых, конденсированных и спирогетероциклов включают, без ограничения:



Во многих воплощениях гетероциклические группы содержат 3-12 членов кольца, включая как атомы углерода, так и неуглеродные гетероатомы, и предпочтительно 4-7 членов кольца. В некоторых предпочтительных воплощениях группы-заместители, содержащие 3-12-членные гетероциклы выбраны из азетидинильного, пирролидинильного, пиперидинильного, пиперазинильного, азепанильного, диазепанильного, тетрагидрофуранильного, тетрагидропиранильного, тетрагидротиофенильного, тетрагидротиопиранильного, морфолинийного и тиоморфолинийного колец, каждое из которых возможно замещено, как описано для конкретной группы-заместителя, в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл.

Понятно, что не более двух атомов N, O или S обычно связаны последовательно, за исключением случаев, когда группа оксо присоединена к N или S с образованием нитро или сульфонильной группы, или в случае некоторых гетероароматических колец, таких как триазин, триазол, тетразол, оксадиазол, тиадиазол и т.п.

Термин "гетероциклилалкил" может быть использован для описания гетероциклической группы конкретно указанного размера, которая связана с основной молекулой через алкиленовый линкер конкретно указанной длины. Обычно такие группы содержат возможно замещенный 3-12-членный гетероцикл, присоединенный к основной молекуле через C₁-C₄алкиленовый линкер. В тех случаях, когда это указано, такие группы возможно замещены на алкиленовой части группами, которые описаны в данном документе как подходящие для алкильных групп, и на гетероциклической части группами, которые описаны как подходящие для гетероциклических колец. Иногда гетероциклилалкильные группы описаны в данном документе как -L-гетероциклилалкил, где гетероциклилалкильная группа имеет указанное количество кольцевых атомов, и -L-относится к алкиленовому линкеру. Понятно, что когда -L- представляет собой связь, тогда группа представляет собой гетероциклил.

"Арил" или "ароматический" относятся к возможно замещенной моноциклической или конденсированной бициклической или полициклической кольцевой системе, имеющей известные характеристики ароматичности, где по меньшей мере одно кольцо содержит полностью сопряженную π -электронную систему. Обычно арильные группы содержат от 6 до 20 атомов углерода ("C₆-C₂₀арил") в качестве членов кольца, предпочтительно от 6 до 14 атомов углерода ("C₆-C₁₄арил") или, более предпочтительно, от 6 до 12 атомов углерода ("C₆-C₁₂арил"). Конденсированные арильные группы могут включать в себя арильное кольцо (например, фенильное кольцо), конденсированное с другим арильным или гетероарильным кольцом или конденсированное с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных кольцевых системах является атом ароматической части кольцевой системы. Примеры арильных групп включают, без ограничения, фенил, бифенил, нафтил, антраценил, фенантренил, инданил, инденил и тетрагидронафтил. Арильная группа не замещена или замещена, как далее описано в данном документе.

Аналогично, "гетероарил" или "гетероароматический" относятся к моноциклическим или конденсированным бициклическим или полициклическим кольцевым системам, имеющим известные характеристики ароматичности, которые

содержат конкретно указанное количество кольцевых атомов и включают в себя по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца в ароматическом кольце. Включение гетероатома допускает ароматичность в 5-членных кольцах, а также в 6-членных кольцах. В типичных случаях гетероарильные группы содержат от 5 до 20 кольцевых атомов ("5-20-членный гетероарил"), предпочтительно от 5 до 14 кольцевых атомов ("5-14-членный гетероарил") и, более предпочтительно, от 5 до 12 кольцевых атомов ("5-12-членный гетероарил"). Гетероарильные кольца присоединены к основной молекуле через кольцевой атом гетероароматического кольца при условии сохранения ароматичности. Таким образом, 6-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом C, а 5-членные гетероарильные кольца могут быть присоединены к основной молекуле через кольцевой атом C или N. Гетероарильные группы также могут быть конденсированными с другим арильным или гетероарильным кольцом, или могут быть конденсированными с насыщенным или частично ненасыщенным карбоциклическим или гетероциклическим кольцом, при условии, что точкой присоединения к основной молекуле на таких конденсированных кольцевых системах является атом гетероароматической части кольцевой системы. Примеры незамещенных гетероарильных групп часто включают, без ограничения, пиррол, фуран, тиофен, пиразол, имидазол, изоксазол, оксазол, изотиазол, тиазол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, бензофуран, бензотиофен, индол, бензимидазол, индазол, хинолин, изохинолин, пурин, триазин, нафтиридин и карбазол. Во многих предпочтительных воплощениях 5- или 6-членные гетероарильные группы выбраны из группы, состоящей из пирролильного, фуранильного, тиофенильного, пиразолильного, имидазолильного, изоксазолильного, оксазолильного, изотиазолильного, тиазолильного, триазолильного, пиридилильного и пиримидинильного, пиазинильного или пиридазинильного кольца. Гетероарильная группа не замещена или замещена, как далее описано далее в данном документе.

Арильные, гетероарильные и гетероциклильные группировки, описанные в данном документе как возможно замещенные, могут быть замещены одной или более группами-заместителями, которые выбраны независимо, если не указано иное. Общее количество групп-заместителей может быть равно общему количеству атомов водорода на арильной, гетероарильной или гетероциклильной группировке, в той степени, в которой такое замещение имеет химический смысл, и ароматичность сохраняется в случае арильных и гетероарильных колец. Возможно замещенные арильные, гетероарильные или гетероциклильные группы типично содержат от 1 до 5 возможных заместителей, иногда

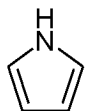
от 1 до 4 возможных заместителей, предпочтительно от 1 до 3 возможных заместителей или, более предпочтительно, 1-2 возможных заместителей.

Возможные группы-заместители для арильных, гетероарильных и гетероциклических колец включают, без ограничения: C₁-C₈алкил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил, и галоген, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x и -OC(O)NR^xR^y; где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H, C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил или 5-12-членный гетероарил, или R^x и R^y вместе с атомом N, к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членный гетероциклил или 5-12-членный гетероарил, каждый из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из O, N и S(O)_q, где q равно 0-2; каждый R^x и R^y возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' и -OC(O)NR'₂, где каждый R' независимо представляет собой C₁-C₈алкил, C₁-C₈ацил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил, или 5-12-членный гетероарил; и каждый указанный C₁-C₈алкил, C₂-C₈алкенил, C₂-C₈алкинил, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил и 5-12-членный гетероарил возможно замещен, как далее определено в данном документе.

В типичных воплощениях возможное замещение на арильных, гетероарильных и гетероциклических кольцах включает один или более заместителей и предпочтительно от 1 до 3 заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₈алкила, -OH, C₁-C₈алкокси, -CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, C₃-C₈циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, C₆-C₁₂арила, 5-12-членного гетероарила, группы -O-(C₃-C₈циклоалкил), группы -O-(3-12-членный гетероциклил), группы -O-(C₆-C₁₂арил) и группы -O-(5-12-членный гетероарил); где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H или C₁-C₄алкил, или R^x и R^y вместе с N, к которому они присоединены, могут образовывать 3-12-членное гетероциклическое или 5-12-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых возможно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома,

выбранных из O, N и S(O)_q, где q равно 0-2; и где каждый указанный C₁-C₈алкил, C₁-C₈алкокси, C₃-C₈циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, C₆-C₁₂арил, 5-12-членный гетероарил, -O-(C₃-C₈циклоалкил), -O-(3-12-членный гетероциклил), -O-(C₆-C₁₂арил) и -O-(5-12-членный гетероарил), который описан как возможный заместитель или является частью R^x или R^y, возможно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -OH, =O, C₁-C₄алкила, C₁-C₄алкокси, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₄алкокси-C₁-C₆алкила, -CN, -NH₂, группы -NH(C₁-C₄алкил), группы -N(C₁-C₄алкил)₂ и N-пирролидинила.

Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, без ограничения:



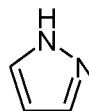
пиррол
(пирролил)



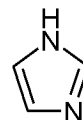
фуран
(фуранил)



тиофен
(тиофенил)



пиразол
(пиразолил)



индазол
(индазолил)



изоксазол
(изоксазолил)



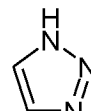
оксазол
(оксазолил)



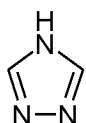
изотиазол
(изотиазолил)



тиазолил
(тиазолил)



1,2,3-триазол
(1,2,3-триазолил)



1,3,4-триазол
(1,3,4-триазолил)



1-окса-2,3-дiazол
(1-окса-2,3-дiazолил)



1-окса-2,4-дiazол
(1-окса-2,4-дiazолил)



1-окса-2,5-дiazол
(1-окса-2,5-дiazолил)



1-окса-3,4-дiazол
(1-окса-3,4-дiazолил)



1-тия-2,3-дiazол
(1-тия-2,3-дiazолил)



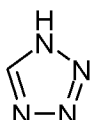
1-тия-2,4-дiazол
(1-тия-2,4-дiazолил)



1-тия-2,5-дiazол
(1-тия-2,5-дiazолил)



1-тия-3,4-дiazол
(1-тия-3,4-дiazолил)



тетразол
(тетразолил)



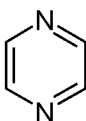
пиридин
(пиридилил)



пиридазин
(пиридазинил)

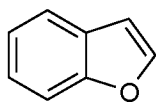


пиримидин
(пиримидинил)

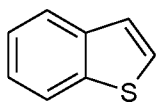


пиазин
(пиазинил)

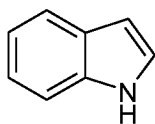
Иллюстративные примеры конденсированных кольцевых гетероарильных групп включают, без ограничения:



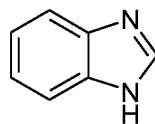
бензофуран
(бензофуранил)



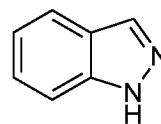
бензотиофен
(бензотиофенил)



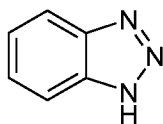
индол
(индолил)



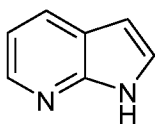
бензимидазол
(бензимидазолил)



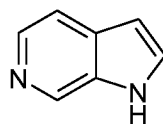
индазол
(индазолил)



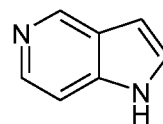
бензотриазол
(бензотриазолил)



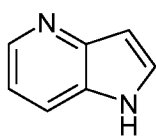
пирроло[2,3-*b*]пиридин
(пирроло[2,3-*b*]пиридинил)



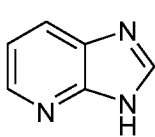
пирроло[2,3-*c*]пиридин
(пирроло[2,3-*c*]пиридинил)



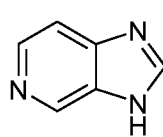
пирроло[3,2-*c*]пиридин
(пирроло[3,2-*c*]пиридинил)



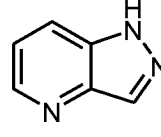
пирроло[3,2-*b*]пиридин
(пирроло[3,2-*b*]пиридинил)



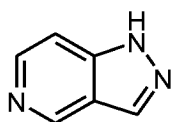
имидазо[4,5-*b*]пиридин
(имидазо[4,5-*b*]пиридинил)



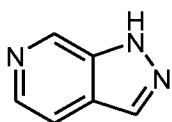
имидазо[4,5-*c*]пиридин
(имидазо[4,5-*c*]пиридинил)



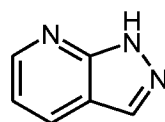
пиразоло[4,3-*d*]пиридин
(пиразоло[4,3-*d*]пиридинил)



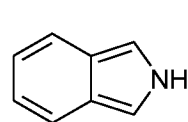
пиразоло[4,3-*c*]пиридин
(пиразоло[4,3-*c*]пиридинил)



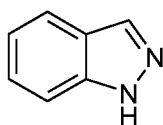
пиразоло[3,4-*c*]пиридин
(пиразоло[3,4-*c*]пиридинил)



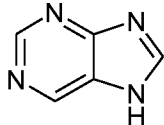
пиразоло[3,4-*b*]пиридин
(пиразоло[3,4-*b*]пиридинил)



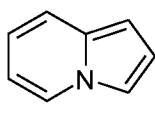
изоиндол
(изоиндолил)



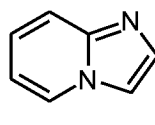
индазол
(индазолил)



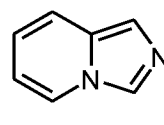
пурин
(пуринил)



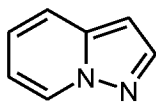
индолизин
(индолизинил)



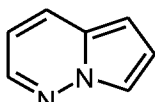
имидазо[1,2-*a*]пиридин
(имидазо[1,2-*a*]пиридинил)



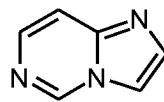
имидазо[1,5-*a*]пиридин
(имидазо[1,5-*a*]пиридинил)



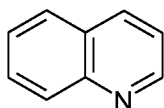
пиразоло[1,5-*a*]пиридин
(пиразоло[1,5-*a*]пиридинил)



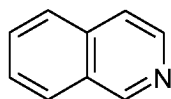
пирроло[1,2-*b*]пиридазин
(пирроло[1,2-*b*]пиридазинил)



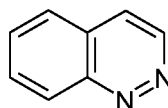
имидазо[1,2-*c*]пиридин
(имидазо[1,2-*c*]пиридинил)



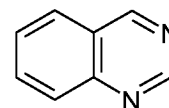
хинолин
(хинолинил)



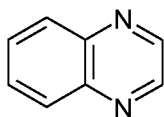
изохинолин
(изохинолинил)



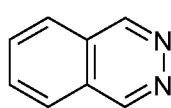
циннолин
(циннолинил)



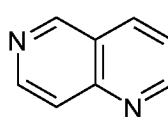
хиназолин
(хиназолинил)



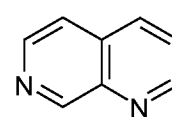
хиноксалин
(хиноксалинил)



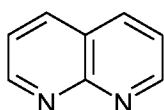
фталазин
(фталазинил)



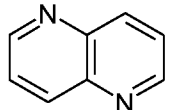
1,6-нафтиридин
(1,6-нафтиридирил)



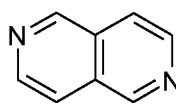
1,7-нафтиридин
(1,7-нафтиридирил)



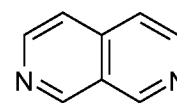
1,8-нафтиридин
(1,8-нафтиридирил)



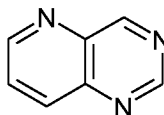
1,5-нафтиридин
(1,5-нафтиридирил)



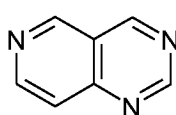
2,6-нафтиридин
(2,6-нафтиридирил)



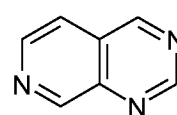
2,7-нафтиридин
(2,7-нафтиридирил)



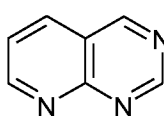
пиридо[3,2-d]пиримидин
(пиридо[3,2-d]пиримидинил)



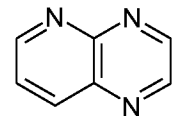
пиридо[4,3-d]пиримидин
(пиридо[4,3-d]пиримидинил)



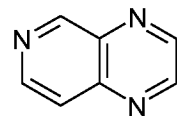
пиридо[3,4-d]пиримидин
(пиридо[3,4-d]пиримидинил)



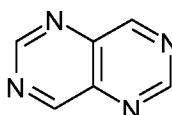
пиридо[2,3-d]пиримидин
(пиридо[2,3-d]пиримидинил)



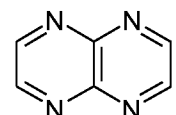
пиридо[2,3-b]пиразин
(пиридо[2,3-b]пиразинил)



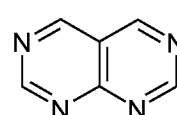
пиридо[3,4-b]пиразин
(пиридо[3,4-b]пиразинил)



пиримидо[5,4-d]пиримидин
(пиримидо[5,4-d]пиримидинил)



пиразино[2,3-b]пиразин
(пиразино[2,3-b]пиразинил)



пиримидо[4,5-d]пиримидин
(пиримидо[4,5-d]пиримидинил)

Группа "арилалкил" относится к арильной группе, как она описана в данном документе, которая связана с основной молекулой через алкиленовый или подобный линкер. Арилалкильные группы охарактеризованы общим количеством атомов углерода в кольце и линкере. Таким образом, бензильная группа представляет собой C₇-арилалкильную группу, а фенилэтил представляет собой C₈-арилалкил. В типичных случаях арилалкильные группы содержат 7-16 атомов углерода ("C₇-C₁₆арилалкил"), где арильная часть содержит 6-12 атомов углерода, и алкиленовая часть содержит 1-4 атома углерода. Такие группы могут быть представлены как -C₁-C₄алкилен-C₆-C₁₂арил.

"Гетероарилалкил" относится к гетероарильной группе, как она описана выше, которая присоединена к основной молекуле через алкиленовый линкер и отличается от "арилалкила" тем, что по меньшей мере один кольцевой атом ароматической группировки представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероарилалкильные группы иногда описаны в данном документе согласно общему количеству атомов, не являющихся атомами водорода, (т.е. атомов C, N, S и O) в кольце и линкере, вместе взятых, за исключением групп-заместителей группы. Так, например, пиридинилметил может упоминаться как "C₇"-гетероарилалкил. В типичных случаях незамещенные гетероарилалкильные группы содержат 6-20 атомов, не являющихся атомами водорода, (включающих атомы C, N, S и O), где гетероарильная часть типично содержит 5-12 атомов, и алкиленовая часть типично содержит 1-4 атома углерода. Такие группы могут быть представлены как -C₁-C₄алкилен-5-12-членный гетероарил. Иногда гетероарилалкильные группы описаны в данном документе как -L-гетероарилалкил, где гетероарилалкильная группа имеет указанное количество кольцевых атомов, и -L-относится к алкиленовому линкеру. Понятно, что когда -L- представляет собой связь, тогда группа представляет собой гетероарил.

Аналогично, "арилалкоксии" и "гетероарилалкоксии" относятся к арильным и гетероарильным группам, присоединенным к основной молекуле через гетероалкиленовый линкер (т.е. -O-алкилен-), где группы описаны согласно общему количеству атомов, не являющихся атомами водорода, (т.е. атомов C, N, S и O) в кольце и линкере, вместе взятых. Так, группы -O-CH₂-фенил и -O-CH₂-пиридинил могут упоминаться как группы C₈-арилалкоксии и C₈-гетероарилалкоксии соответственно.

В тех случаях, когда группа арилалкил, арилалкоксии, гетероарилалкил или гетероарилалкоксии описана как возможно замещенная, тогда заместители могут находиться либо на двухвалентной линкерной части, либо на арильной или гетероарильной части группы. Заместители, возможно присутствующие на алкиленовой или гетероалкиленовой части, представляют собой, как правило, такие же заместители, как и те, которые описаны выше для алкильных или алкокси групп, а заместители, возможно присутствующие на арильной или гетероарильной части, представляют собой такие же заместители, как и те, которые описаны выше для арильных или гетероарильных групп.

"Гидроксии" относится к группе -ОН.

"Ацилокси" относится к одновалентной группе -OC(O)алкил, где алкильная часть имеет конкретно указанное количество атомов углерода (в типичных случаях C₁-C₈,

предпочтительно C_1-C_6 или C_1-C_4), которая возможно замещена группами, подходящими для алкила. Так, C_1-C_4 ацилокси включает заместитель $-OC(O)C_1-C_4$ алкил, например $-OC(O)CH_3$.

“Ацил” относится к одновалентной группе $-C(O)$ алкил, где алкильная часть имеет конкретно указанное количество атомов углерода (в типичных случаях C_1-C_8 , предпочтительно C_1-C_6 или C_1-C_4) и возможно может быть замещена группами, подходящими для алкила, например группами F, OH или алкокси. Так, возможно замещенный $-C(O)C_1-C_4$ алкил включает незамещенные ацильные группы, такие как $-C(O)CH_3$ (т.е. ацетил) и $-C(O)CH_2CH_3$ (т.е. пропионил), а также замещенные ацильные группы, такие как $-C(O)CF_3$ (трифторацетил), $-C(O)CH_2OH$ (гидроксиацетил), $-C(O)CH_2OCH_3$ (метоксиацетил), $-C(O)CF_2H$ (дифторацетил) и т.п.

“Ациламино” относится к одновалентной группе, $-NHC(O)$ алкил или $-NRC(O)$ алкил, где алкильная часть имеет конкретно указанное количество атомов углерода (в типичных случаях C_1-C_8 , предпочтительно C_1-C_6 или C_1-C_4) и возможно замещена группами, подходящими для алкила. Так, C_1-C_4 ациламино включает заместитель $-NHC(O)C_1-C_4$ алкил, например $-NHC(O)CH_3$.

“Арилокси” или “гетероарилокси” относятся к возможно замещенному $-O$ -арилу или $-O$ -гетероарилу, где в каждом случае арил и гетероарил такие, как определено далее в данном документе.

“Ариламино” или “гетероариламино” относятся к возможно замещенному $-NH$ -арилу, $-NR$ -арилу, $-NH$ -гетероарилу или $-NR$ -гетероарилу, где в каждом случае арил и гетероарил такие, как определено далее в данном документе, и R представляет собой заместитель, подходящий для амина, например алкильную, ацильную, карбамоильную или сульфонильную группу или т.п.

“Циано” относится к группе $-C\equiv N$.

“Незамещенный амино” относится к группе $-NH_2$. В тех случаях, когда амино описан как замещенный или возможно замещенный, тогда этот термин охватывает группы формы $-NR^xR^y$, где каждый из R^x и R^y независимо представляет собой H, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклил, ацил, тиацил, арил, гетероарил, циклоалкилалкил, арилалкил или гетероариалалкил, в каждом случае имеющий конкретно указанное количество атомов и возможно замещенный, как описано в данном документе; например, “алкиламино” относится к группе $-NR^xR^y$, где один из R^x и R^y представляет собой алкильную группировку, а другой представляет собой H, и “диалкиламино” относится к $-NR^xR^y$, где оба R^x и R^y представляют собой алкильные группировки, причем эти

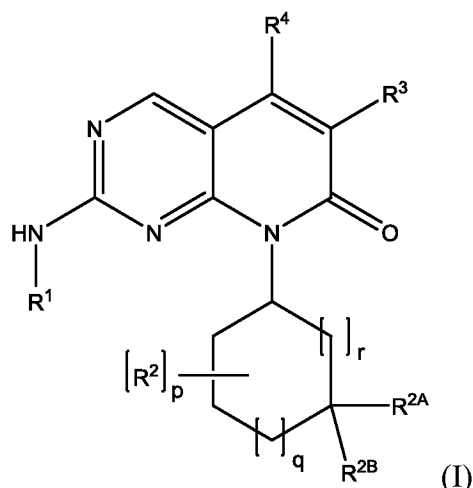
алкильные группировки имеют конкретно указанное количество атомов углерода (например, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил}$ или $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{алкил})_2$). В типичных случаях алкильные заместители на аминах содержат от 1 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода или, более предпочтительно, от 1 до 4 атомов углерода. Этот термин также охватывает формы, где R^x и R^y вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 3-12-членное гетероциклическое или 5-12-членное гетероарильное кольцо, каждое из которых само возможно может быть замещено, как описано в данном документе для гетероциклических или гетероарильных колец, и которое может содержать от 1 до 3 дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и $\text{S}(\text{O})_x$, где x равно 0-2, в качестве членов кольца, при условии, что такие кольца не содержат два смежных атома кислорода.

“Галоген” или “галогено” относится к фтору, хлору, бром и йоду (F, Cl, Br, I). Предпочтительно, галоген относится к фтору или хлору (F или Cl).

"Возможный" или "возможно" означает, что описанное затем событие или обстоятельство необязательно может иметь место, и описание включает в себя случаи, когда событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда оно отсутствует.

Термины “возможно замещенный” и “замещенный или незамещенный” использованы взаимозаменяемым образом, чтобы показать, что конкретная описываемая группа может не иметь заместителей, не являющихся атомами водорода, (т.е. незамещенная), или группа может иметь один или более заместителей, не являющихся атомами водорода, (т.е. замещенная). Если конкретно не указано иное, общее количество заместителей, которое может присутствовать, равно количеству атомов H, присутствующих на незамещенной форме описываемой группы. В тех случаях, когда возможный заместитель присоединен посредством двойной связи, например заместитель оксо ($=\text{O}$), тогда такая группа занимает две доступные валентности, поэтому общее количество других заместителей, которые включены, сокращается вдвое. В случае, когда возможные заместители выбраны независимо из перечня альтернатив, тогда выбранные группы являются одинаковыми или разными. Из текста описания изобретения будет понятно, что количество и природа возможных групп-заместителей будут ограничены в той степени, в которой такие замещения имеют химический смысл.

В одном из аспектов изобретения предложено соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероцикл и C_3 - C_8 циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил в R^2 , R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^3 представляет собой H, F, Cl, NH_2 , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

R^{5B} представляет собой $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R^8 и R^9 независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил); или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать

5-6-членный гетероцикл;

где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен OH , C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси или SO_2Me , и каждый указанный C_3 - C_8 циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен C_1 - C_4 алкилом, OH , C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

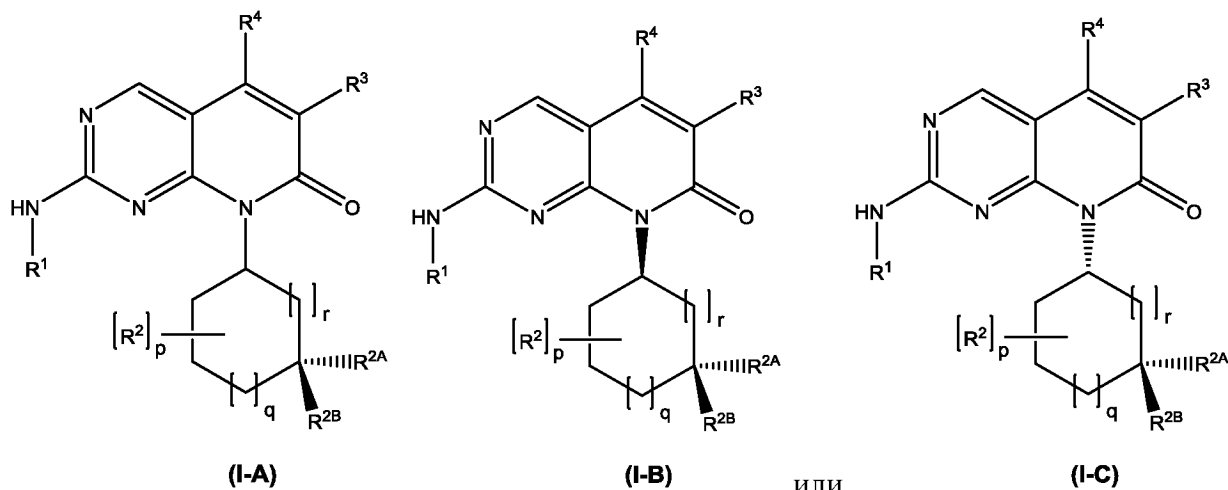
L представляет собой связь или C_1 - C_4 алкилен, где указанный C_1 - C_4 алкилен возможно замещен OH , C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2 или 3; и

r равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях соединение формулы (I) имеет абсолютную стереохимию, показанную в формуле (I-A), (I-B) или (I-C):



или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , p , q и r такие, как определено для формулы (I).

Каждый из аспектов и воплощений, описанных в данном документе применительно к формуле (I), применим также к соединениям формулы (I-A), (I-B) или (I-C).

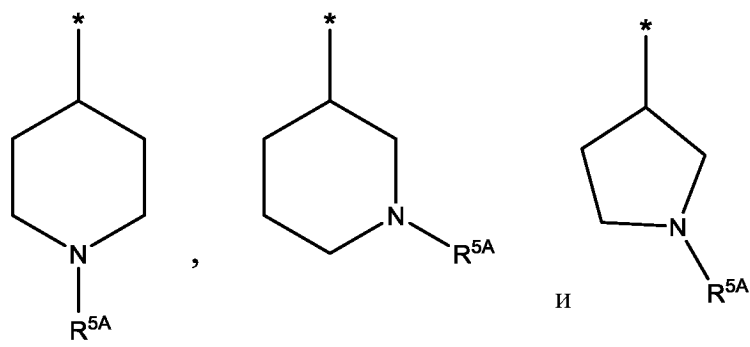
В соединениях формулы (I) R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероцикл и C_3 - C_8 циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R^6 .

В некоторых воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} и возможно дополнительно замещенный одним или более R^6 . В некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} и возможно дополнительно замещенный одним или более R^6 . В

некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} . В конкретных воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный R^{5A} . В некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой пиперидинильное или пирролидинильное кольцо. В конкретных воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил или пирролидин-3-ил. Во многих воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероцикл, который *N*-замещен R^{5A} . Во многих воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, в котором N^1 пиперидинильного кольца замещен R^{5A} . В других воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-3-ил, в котором N^1 пиперидинильного кольца замещен R^{5A} . В дополнительных воплощениях R^1 представляет собой пирролидин-3-ил, в котором N^1 пирролидинильного кольца замещен R^{5A} .

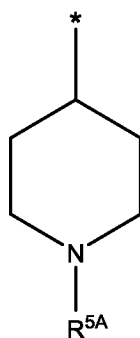
В каждом из вышеизложенных воплощений R^1 возможно дополнительно замещен одним или более R^6 . В некоторых воплощениях R^1 возможно дополнительно замещен одним, двумя или тремя R^6 . В дополнительных воплощениях R^1 возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 . В некоторых воплощениях R^1 представляет собой 3-10-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный R^{5A} и дополнительно замещенный одним, двумя или тремя R^6 , где каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси, как описано далее описанных в данном документе. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой 3-10-членный азотсодержащий гетероцикл, замещенный R^{5A} и дополнительно замещенный одним или двумя R^6 , где каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 .

В отдельных воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероцикл, который *N*-замещен R^{5A} , выбранный из группы, состоящей из:



где * означает точку присоединения к 2-аминозаместителю.

В отдельных воплощениях R^1 представляет собой



В некоторых таких воплощениях R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$.

В соединениях формулы (I) R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$, где R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I) и описаны далее в данном документе. В некоторых воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В других воплощениях R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, и R^{5A} представляет собой $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$.

В некоторых воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой пиперидинил или пирролидинил, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В отдельных воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил или пирролидин-3-ил, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. Во многих воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, в котором N^1 пиперидинильного кольца замещен R^{5A} , где R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В других воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-3-ил, в котором N^1 пиперидинильного кольца замещен R^{5A} , где R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В других воплощениях R^1 представляет собой пирролидин-3-ил, в котором N пирролидинильного кольца замещен R^{5A} , где R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$. В каждом из вышеизложенных воплощений R^1 возможно дополнительно замещен одним или более R^6 .

В некоторых воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 . В других воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой 5-6-членный N-содержащий гетероцикл, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 . Во многих воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный N-содержащий гетероцикл, замещенный по N R^{5A} , где R^{5A} представляет собой SO_2R^7 . В некоторых таких воплощениях R^7 представляет собой CH_3 . В конкретных воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} , где R^{5A} представляет собой

SO_2R^7 , и R^7 представляет собой CH_3 .

В еще одном другом воплощении формулы (I) R^1 представляет собой 5-6-членный гетероциклил, и R^{5A} представляет собой $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$. В некоторых таких воплощениях R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 . В отдельных воплощениях R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} , где R^{5A} представляет собой $\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, и R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других воплощениях формулы (I) R^1 представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил, где указанный C_3 - C_8 циклоалкил замещен R^{5B} и возможно дополнительно замещен одним или более R^6 . В некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В каждом из вышеуказанных воплощений R^1 замещен R^{5B} и возможно дополнительно замещен одним или более R^6 . В других воплощениях формулы (I) R^{5B} представляет собой NHSO_2R^7 или $\text{NHSO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$.

В соединениях формулы (I) R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил), где R^7 возможно замещен, как указано для формулы (I) выше.

В соединениях формулы (I) L представляет собой связь или C_1 - C_4 алкилен, где указанный C_1 - C_4 алкилен возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси или SO_2Me . В отдельных воплощениях R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В некоторых таких воплощениях R^7 представляет собой CH_3 . В других таких воплощениях R^7 представляет собой CH_2CH_3 . В дополнительных воплощениях R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен OH, OCH_3 или SO_2Me . В некоторых воплощениях R^7 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых таких воплощениях R^7 представляет собой CH_2F , CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CF}_2\text{H}$, CF_3 или CH_2CF_3 .

В дополнительных воплощениях R^7 представляет собой -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), где указанный C_3 - C_8 циклоалкил возможно замещен C_1 - C_4 алкилом, OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси. В некоторых таких воплощениях L представляет собой связь, и R^7 представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил. В других таких воплощениях L представляет собой метилен (т.е. $-\text{CH}_2-$), и R^7 представляет собой циклопропилметил, циклобутилметил или цикlopентилметил.

В других воплощениях R^7 представляет собой -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил), где указанные 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил возможно замещены C_1 - C_4 алкилом, OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси.

В некоторых таких воплощениях L представляет собой связь, метиленовую или этиленовую группировку (т.е. связь, $-\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), и R^7 представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероарил, выбранный из группы, состоящей из пиразолила, имидазолила, тиазолила или тиadiaзолила. В некоторых таких воплощениях L представляет собой связь. В других таких воплощениях L представляет собой связь, метилен или этилен, и R^7 представляет собой возможно замещенный 5-6-членный гетероцикл. В конкретном воплощении L представляет собой связь, и R^7 представляет собой диоксидотетрагидротиофенил.

В некоторых воплощениях R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 выбран из каждого из вышеуказанных воплощений, описанных для R^7 . В некоторых воплощениях R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , и R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси или SO_2Me . В отдельных воплощениях R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , и R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил. В конкретных воплощениях каждого из вышеуказанных воплощений R^7 R^1 представляет собой пиперидинил или пирролидинил, в частности пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил или пирролидин-3-ил, и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 .

В соединениях формулы (I) R^8 и R^9 независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, $-\text{L}-(\text{C}_3$ - C_8 циклоалкил), $-\text{L}-(5$ - 6 -членный гетероцикл) или $-\text{L}-(5$ - 6 -членный гетероарил); или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероцикл, где R^8 и R^9 возможно замещены, как указано для формулы (I) выше или дополнительно описано в данном документе.

В некоторых воплощениях формулы (I) R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил. В некоторых таких воплощениях R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 . В некоторых воплощениях оба R^8 и R^9 представляют собой H. В других воплощениях R^8 представляет собой H, а R^9 представляет собой CH_3 . В других воплощениях оба R^8 и R^9 представляют собой CH_3 . В дополнительных воплощениях один из R^8 и R^9 представляет собой H, а другой представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, каждый из которых возможно замещен, как описано в данном документе. В некоторых таких воплощениях R^8 представляет собой H, а R^9 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, который возможно замещен OH или C_1 - C_4 алкокси. Еще в других воплощениях один из R^8 и R^9 представляет собой H, а другой представляет собой $-\text{L}-(\text{C}_3$ - C_8 циклоалкил), $-\text{L}-(5$ - 6 -членный гетероцикл) или $-\text{L}-(5$ - 6 -членный гетероарил), каждый из которых возможно замещен, как описано в данном документе. В некоторых таких воплощениях R^8 представляет собой H, а R^9 представляет собой $-\text{L}-(5$ - 6 -членный

гетероциклил), где L представляет собой связь, метилен или этилен. В конкретных воплощениях R^8 представляет собой H, а R^9 представляет собой тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, где L представляет собой связь, или тетрагидрофуранилметил или тетрагидропиранилметил, где L представляет собой метилен. В некоторых таких воплощениях L представляет собой связь.

В некоторых воплощениях R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 и R^9 выбраны из каждого из вышеуказанных воплощений, описанных для R^8 и R^9 . В отдельных воплощениях из каждого из вышеуказанных воплощений R^8 и R^9 R^1 представляет собой пиперидинил или пирролидинил, в частности пиперидин-4-ил, пиперидин-3-ил или пирролидин-3-ил, и R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$.

В некоторых воплощениях формулы (I) R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклил, где указанный 5-6-членный гетероциклил возможно замещен C_1 - C_4 алкилом, OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси. В некоторых таких воплощениях R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное пиперидинильное кольцо. В дополнение к N, к которому присоединены R^8 и R^9 , указанный 5-6-членный гетероциклил возможно может содержать дополнительный гетероатом, выбранный из N, O и S, в качестве члена кольца, где кольцевые атомы S возможно замещены одной или двумя группами оксо (т.е. $S(O)_x$, где x равно 0, 1 или 2). В некоторых таких воплощениях R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное пирролидинильное кольцо. В дополнительных воплощениях R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют возможно замещенное морфолинильное или пиперазинильное кольцо.

В соединениях формулы (I) каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси. Во многих воплощениях R^6 отсутствует. В некоторых таких воплощениях каждый R^6 независимо представляет собой F или C_1 - C_4 алкил. В некоторых воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероциклил, замещенный R^{5A} и дополнительно замещенный одним, двумя или тремя R^6 , где каждый R^6 независимо представляет собой F или C_1 - C_4 алкил. В некоторых таких воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероциклил, замещенный R^{5A} и дополнительно замещенный одним R^6 , где R^6 представляет собой F. В других воплощениях R^1 представляет собой 5-6-членный азотсодержащий гетероциклил, замещенный R^{5A} и дополнительно замещенный одним или двумя R^6 , где каждый R^6 представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) p равно 0, 1, 2, 3 или 4, где p означает целое число, которое представляет собой количество возможных групп-заместителей, R^2 .

В соединениях формулы (I) каждый R^2 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси, где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси. Во многих воплощениях p равно 0, и R^2 отсутствует. В других воплощениях p равно 1 или 2. В некоторых воплощениях p равно 1 или 2, и каждый R^2 независимо представляет собой F, OH или C_1 - C_4 алкил. В некоторых воплощениях p равно 1 или 2, и каждый R^2 независимо представляет собой F, OH или CH_3 . В некоторых таких воплощениях p равно 1, и R^2 представляет собой F или CH_3 .

В соединениях формулы (I) R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси, где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси.

В некоторых воплощениях R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил. В отдельных воплощениях R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 .

В предпочтительных воплощениях формулы (I) по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H. В отдельных воплощениях R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H. В конкретных воплощениях R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H.

В некоторых воплощениях формулы (I) один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 . В других воплощениях один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H. В других воплощениях один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 .

В конкретных воплощениях формул (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 . В других таких воплощениях, R^{2A} представляет собой OH и R^{2B} представляет собой H. В дополнительных воплощениях, R^{2A} представляет собой H и R^{2B} представляет собой CH_3 .

В дополнительных воплощениях формулы (I), (I-A), (I-B) или (I-C) R^{2B} представляет собой OH, и R^{2A} представляет собой CH_3 . В других таких воплощениях R^{2B} представляет собой OH, и R^{2A} представляет собой H. В дополнительных воплощениях R^{2B} представляет собой H, и R^{2A} представляет собой CH_3 .

В соединениях формулы (I) R^3 представляет собой H, F, Cl, NH_2 , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанный C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил возможно замещен OH. В других воплощениях R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H . В других воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H . В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой H.

В других воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой F или Cl. В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой F. В других таких воплощениях R^3 представляет собой Cl.

В других воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой NH_2 . В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH.

В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил, который возможно замещен OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой C_1 - C_2 алкил, который возможно замещен OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой C_1 - C_2 алкил, который возможно замещен OH. В некоторых воплощениях R^3 представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 . В некоторых воплощениях R^3 представляет собой CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2OCH_3 или $CH_2CH_2OCH_3$. В других воплощениях R^3 представляет собой CH_2CN , CH_2CONH_2 или CH_2COOH .

В других воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил, который возможно замещен OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил, который возможно замещен OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$. В некоторых воплощениях формулы (I) R^3 представляет собой C_1 - C_2 алкил, который возможно замещен OH.

В некоторых воплощениях R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил. В других воплощениях R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил. В конкретных воплощениях R^3 представляет собой CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 или CH_2CH_2F . В некоторых воплощениях R^3 представляет собой CHF_2 или CH_2CHF_2 . В некоторых таких воплощениях R^3 представляет собой CHF_2 . В других таких воплощениях R^3 представляет собой CH_2CHF_2 .

В соединениях формулы (I) R^4 представляет собой H, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 фторалкил. Во многих воплощениях R^4 представляет собой H. В некоторых воплощениях R^4 представляет собой C_1 - C_2 алкил, такой как CH_3 .

В отдельных воплощениях R^4 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил. В некоторых таких воплощениях R^4 представляет собой H, и R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил. В конкретных воплощениях R^4 представляет собой H, и R^3 представляет собой CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 или CH_2CH_2F . В некоторых предпочтительных воплощениях R^4 представляет собой H, и R^3 представляет собой CHF_2 или CH_2CHF_2 .

В некоторых воплощениях из каждого из вышеуказанных воплощений, описанных для R^3 , R^4 представляет собой H. В других воплощениях из каждого из вышеуказанных воплощений, описанных для R^3 , R^4 представляет собой C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 фторалкил. В отдельных воплощениях из каждого из вышеуказанных воплощений, описанных для R^3 , R^4 представляет собой CH_3 , CH_2CH_3 , CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_2CF_3 , CH_2CHF_2 или CH_2CH_2F .

В соединениях формулы (I) q равно 0, 1 или 2; и r равно 0, 1 или 2. В некоторых воплощениях q равно 1, и r равно 0. В других воплощениях q равно 0, и r равно 1. В других воплощениях q равно 1, и r равно 1. Еще в других воплощениях q равно 2, и r равно 0. В дополнительных воплощениях q равно 2, и r равно 1. В некоторых воплощениях сумма q и r равна 0, 1, 2 или 3. В некоторых таких воплощениях кольцо, содержащее q и r, представляет собой циклобутильное, цикlopентильное, циклогексильное или циклогептильное кольцо, замещенное R^{2A} и R^{2B} и возможно замещенное R^2 . В предпочтительных воплощениях кольцо, содержащее q и r, представляет собой цикlopентильное или циклогексильное кольцо. В некоторых воплощениях сумма q и r составляет менее 3 или равна 3. В других воплощениях сумма q и r составляет менее 2 или равна 2. Еще в других воплощениях сумма q и r равна 1 или 2.

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} ,
 p равно 0, и R^2 отсутствует;
 q равно 1, и r равно 0; или
 q равно 1, и r равно 1;
 R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;
 R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;
 R^4 представляет собой H;
 R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;
 R^6 отсутствует;
 R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и
 R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложенное соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} ; или
 R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} , где указанный 3-10-членный гетероциклил возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;
 p равно 0, и R^2 отсутствует; или
 p равно 1 или 2, и каждый R^2 независимо представляет собой F, OH или CH_3 ;
 q равно 1, и r равно 0; или
 q равно 0, и r равно 1; или
 q равно 1, и r равно 1;
 R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;
 R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещенный OH; или
 R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или
 R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или
 R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;
 R^4 представляет собой H;
 R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее три или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 5-6-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

q равно 1, и r равно 0; или

q равно 1, и r равно 1;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

q равно 1, и r равно 0;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

Еще в других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее три или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

q равно 1, и r равно 0; или

q равно 1, и r равно 1; R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

Еще в предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0 и R^2 отсутствует;

q равно 1, и r равно 0;

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I), (I-A), (I-B) и (I-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по $N^1 R^{5A}$;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

q равно 1, и g равно 0;

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 ;

R^6 отсутствует; и

R^7 представляет собой CH_3 .

В конкретных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по $N^1 R^{5A}$;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

q равно 1, и g равно 0;

R^{2A} представляет собой H или OH, и R^{2B} представляет собой H или CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой H;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

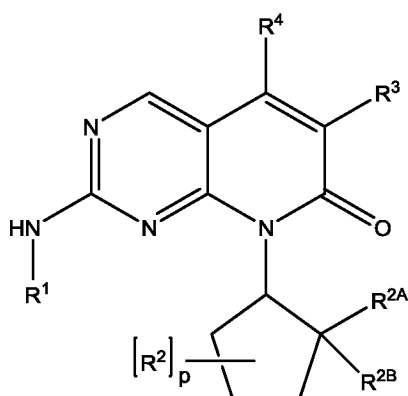
R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

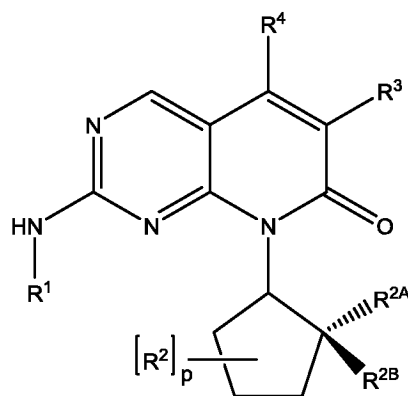
R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 ; и

R^6 отсутствует.

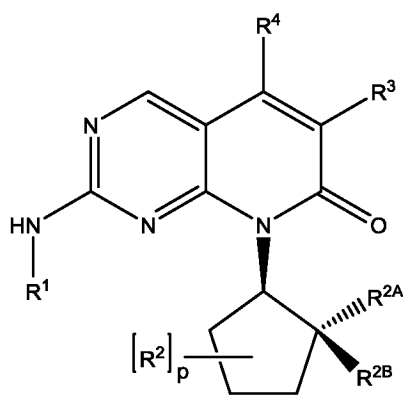
В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) или (II-C):



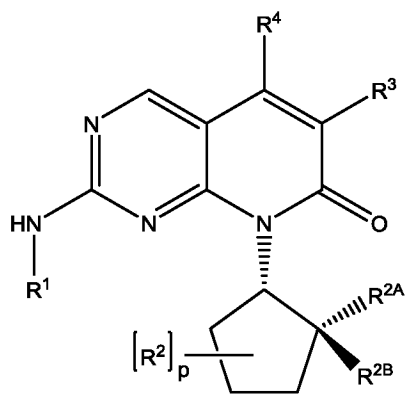
(II)



(II-A)



(II-B)



(II-C)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и p такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и p , применимы также к соединениям формул (II), (II-A), (II-B) и (II-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;

R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 3-10-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;

p равно 0, и R^2 отсутствует; или

p равно 1 или 2, и каждый R^2 независимо представляет собой F, OH или CH_3 ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 5-6-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или более R^6 ;

p равно 0, и R^2 отсутствует; R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

Еще в других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил,

замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II), (II-A), (II-B) и (II-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединения формулы (II-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0 и R^2 отсутствует;

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 ;

R^6 отсутствует; и

R^7 представляет собой CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (II-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

r равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} представляет собой H или OH, и R^{2B} представляет собой H или CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой H;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

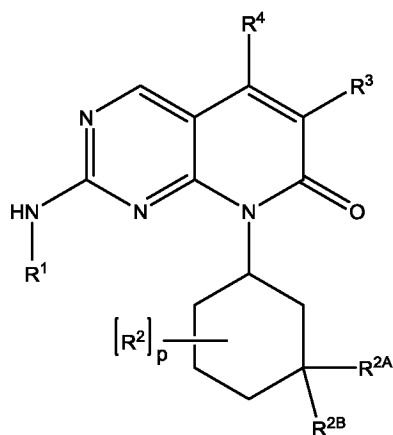
R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

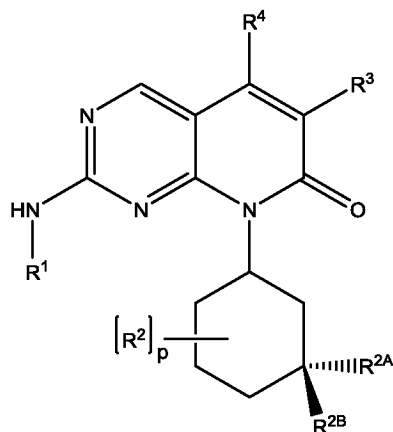
R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 ; и

R^6 отсутствует.

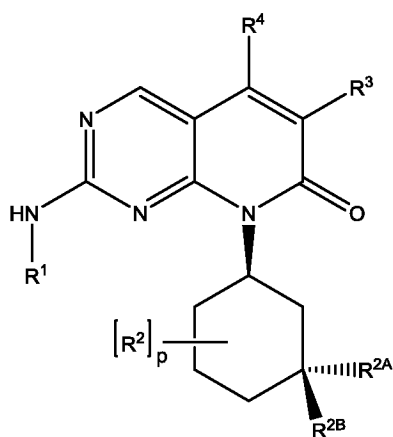
В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) или (III-C):



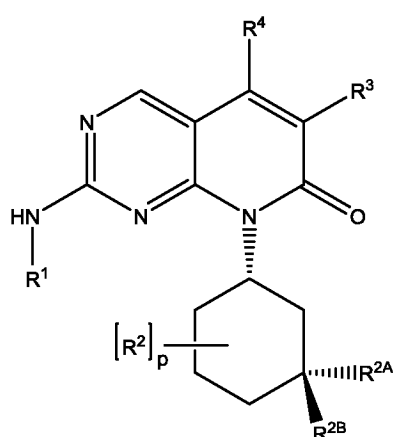
(III)



(III-A)



(III-B)



(III-C)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и p такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^1 , R^2 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и p , применимы также к соединениям формул (III), (III-A), (III-B) и (III-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;

R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 3-10-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;

p равно 0, и R^2 отсутствует; или

p равно 1 или 2, и каждый R^2 независимо представляет собой F, OH или CH_3 ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 5-6-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или более R^6 ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что

по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

p равно 0, и R^2 отсутствует;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (III), (III-A), (III-B) и (III-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ,

R^1 равно 0, и R^2 отсутствует;

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

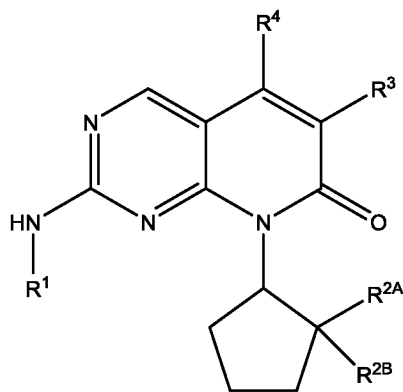
R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

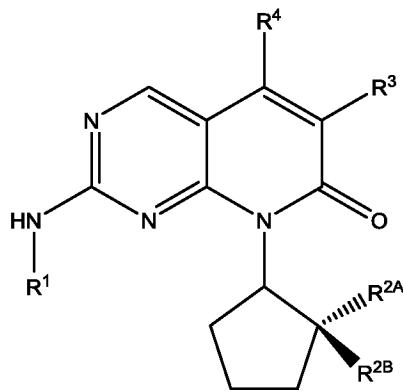
R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

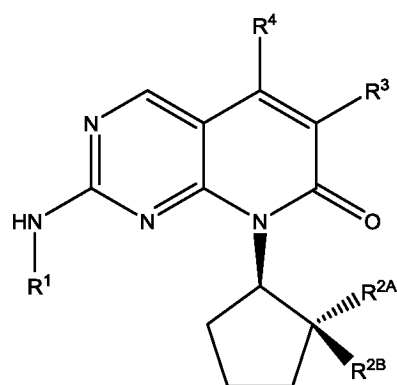
В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) или (IV-C):



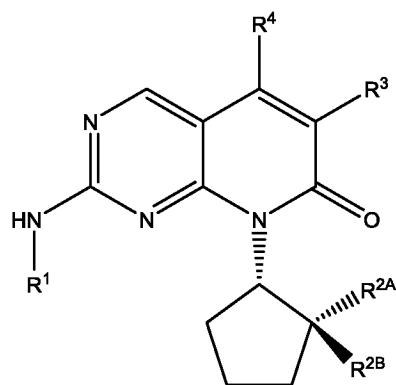
(IV)



(IV-A)



(IV-B)

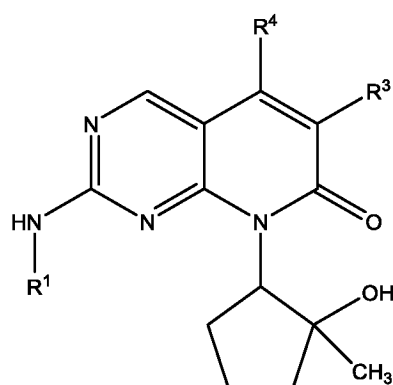


(IV-C)

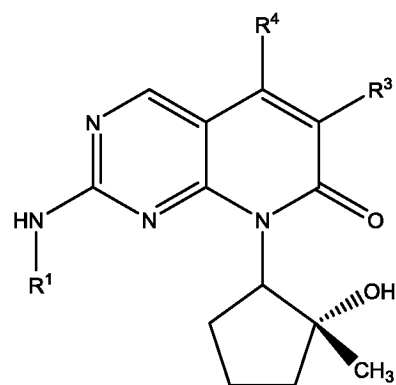
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 , применимы также к соединениям формул (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

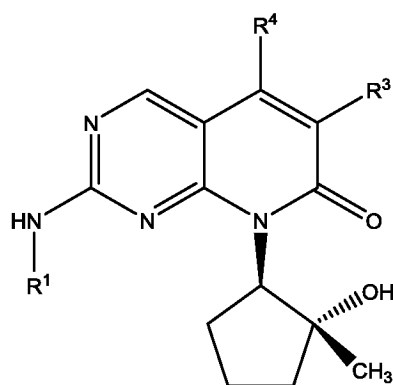
В конкретных воплощениях соединения формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C) имеют структуру:



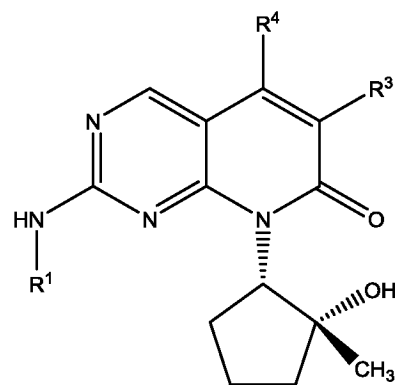
(iv)



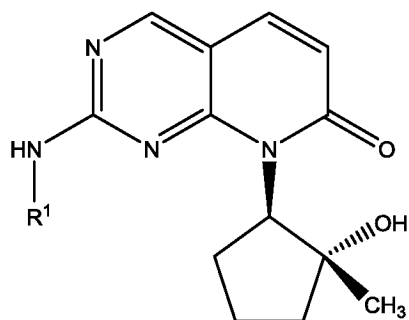
(iv-a)



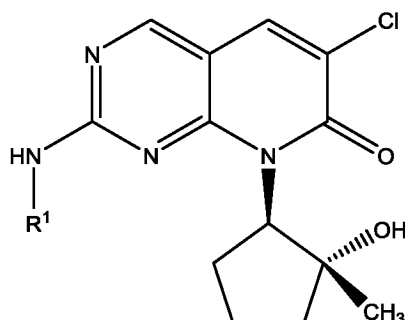
(iv-b)



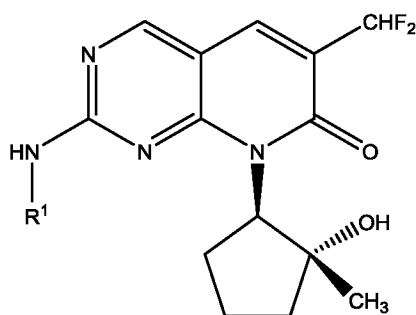
(iv-c)



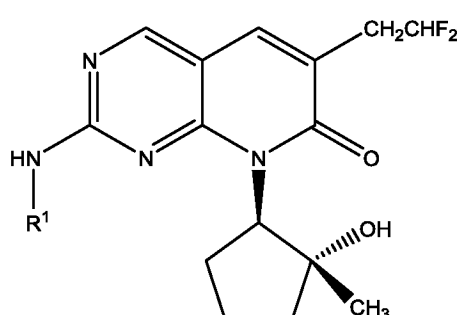
(iv-d)



(iv-e)



(iv-f)



(iv-g)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

- R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;
- R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;
- R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;
- R^4 представляет собой H;
- R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;
- R^6 отсутствует;
- R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и
- R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

- R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;
- R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что

по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV), (IV-A), (IV-B) и (IV-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 ;

R^6 отсутствует; и

R^7 представляет собой CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (IV-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} представляет собой H или OH, и R^{2B} представляет собой H или CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой H;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 ; и

R^6 отсутствует.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (iv), (iv-a), (iv-b) или (iv-c), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по $N^1 R^{5A}$;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 ; и

R^6 отсутствует.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (iv-f) или (iv-g), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

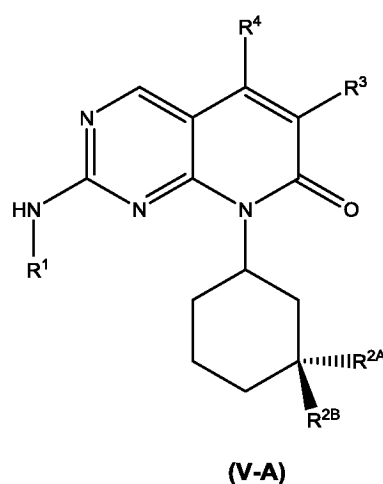
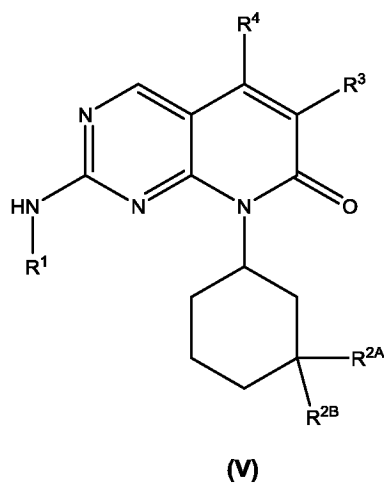
R^1 представляет собой пиперидин-4-ил, замещенный по $N^1 R^{5A}$;

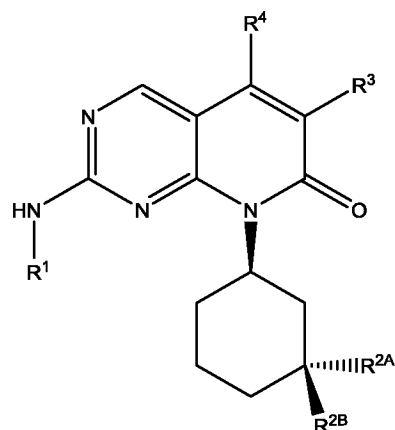
R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 ; и

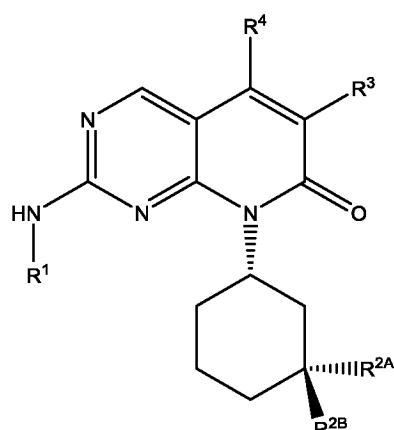
R^6 отсутствует.

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) или (V-C):





(V-B)

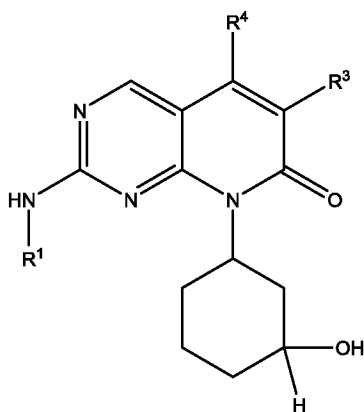


(V-C)

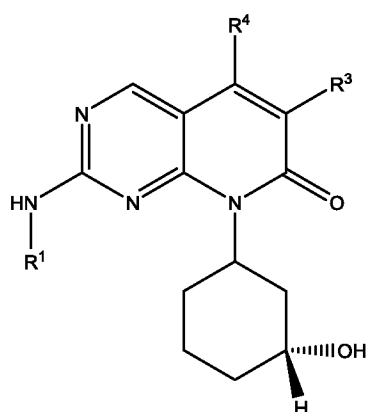
или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^1 , R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 , применимы также к соединениям формул (V), (V-A), (V-B) и (V-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

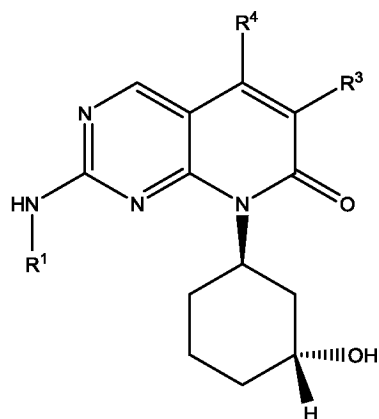
В конкретных воплощениях соединения формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C) имеют структуру:



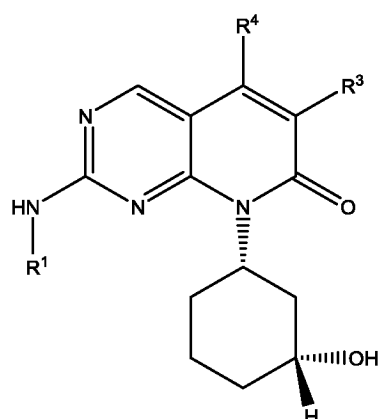
(v)



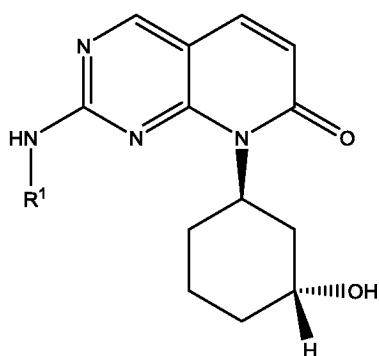
(v-a)



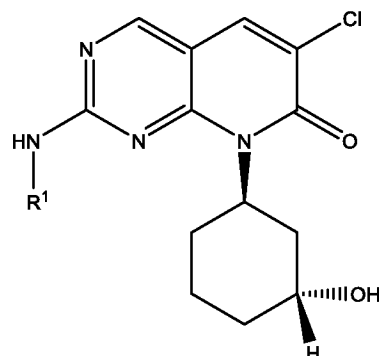
(v-b)



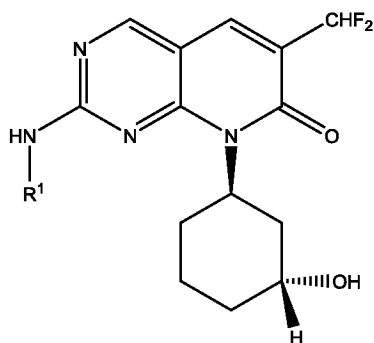
(v-c)



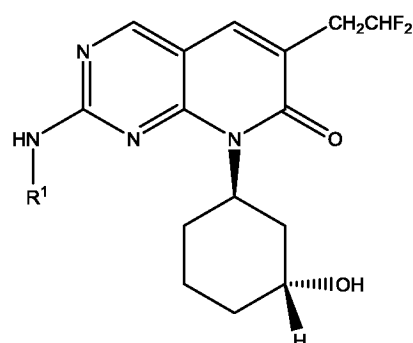
(v-d)



(v-e)



(v-f)



(v-g)

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;

R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 3-10-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; или

R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , где указанный 5-6-членный гетероцикл возможно дополнительно замещен одним или двумя R^6 ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует; или

каждый R^6 независимо представляет собой F или CH_3 ;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 , при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (V), (V-A), (V-B) и (V-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^1 представляет собой пиперидинил, предпочтительно пиперидин-4-ил, замещенный по N^1 R^{5A} ;

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

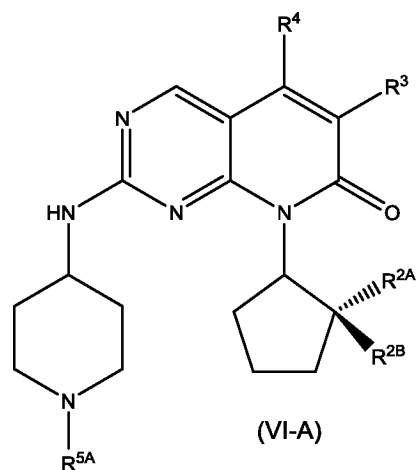
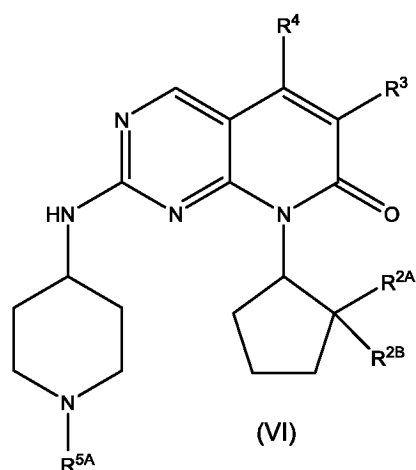
R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

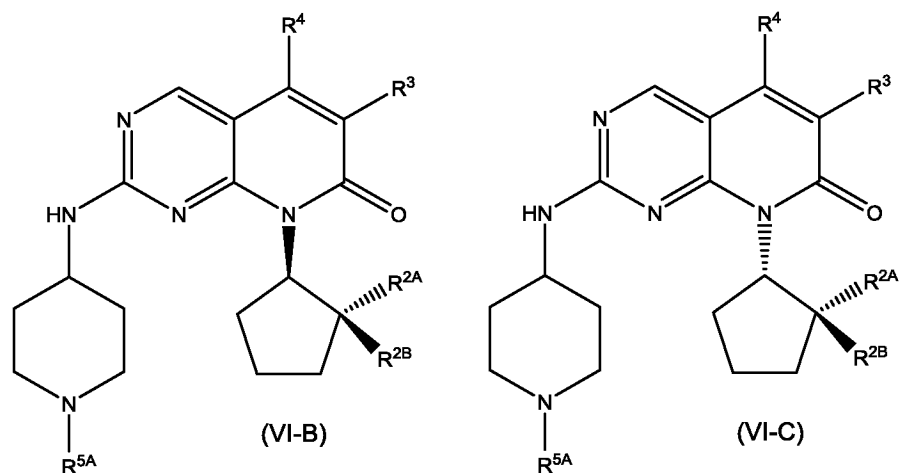
R^6 отсутствует;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (VI), (VI-A), (VI-B) или (VI-C):





или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^{5B} , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 , применимы также к соединениям формул (VI), (VI-A), (VI-B) и (VI-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI), (VI-A), (VI-B) и (VI-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;

R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI), (VI-A), (VI-B) и (VI-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; или

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил; или

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI), (VI-A), (VI-B) и (VI-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI), (VI-A), (VI-B) и (VI-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} представляет собой H или OH, и R^{2B} представляет собой H или CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой H;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H; и

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , где R^7 представляет собой CH_3 ; или

R^{5A} представляет собой $SO_2NR^8R^9$, где R^8 представляет собой H или CH_3 , и R^9 представляет собой CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VI-B), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой H; или

R^{2A} представляет собой OH, и R^{2B} представляет собой CH_3 ; или

R^{2A} представляет собой H, и R^{2B} представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

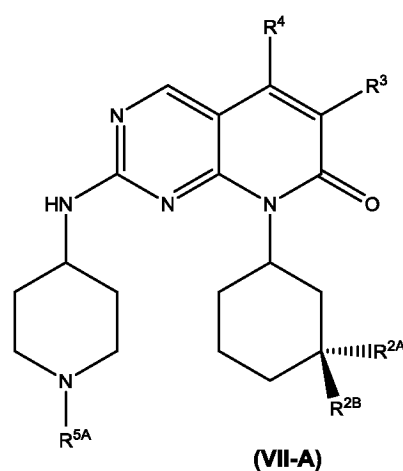
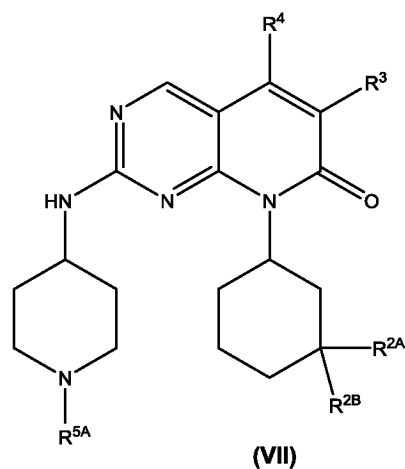
R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

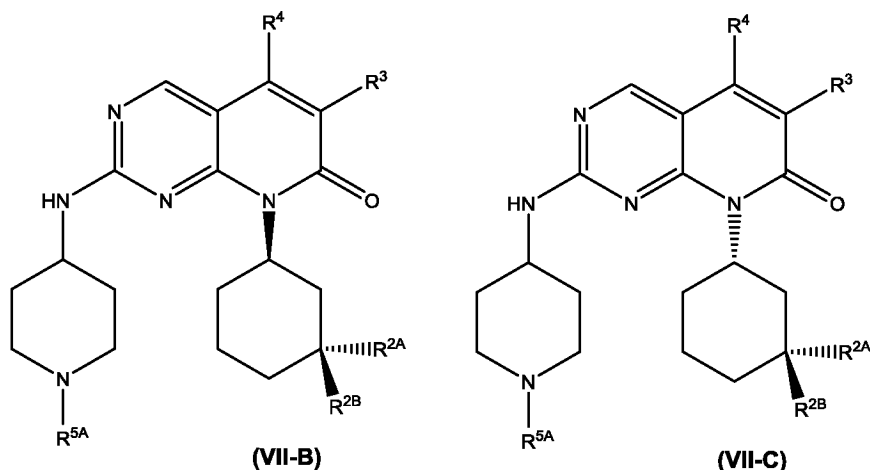
R^4 представляет собой H; и

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 ; и

R^7 представляет собой CH_3 .

В другом аспекте изобретения предложено соединение формулы (VII), (VII-A), (VII-B) или (VII-C):





или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 и R^9 такие, как определено для формулы (I).

Воплощения, описанные в данном документе для формулы (I) в отношении R^{2A} , R^{2B} , R^3 , R^4 , R^{5A} , R^7 , R^8 и R^9 , применимы также к соединениям формул (VII), (VII-A), (VII-B) и (VII-C) в той степени, в которой они не являются противоречащими.

В некоторых предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VII), (VII-A), (VII-B) и (VII-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил;

R^3 представляет собой H, F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил.

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VII), (VII-A), (VII-B) и (VII-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H;

R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH; или

R^3 представляет собой C_1 - C_4 фторалкил; или

R^3 представляет собой C_1 - C_2 фторалкил; или

R^3 представляет собой CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил; или

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или C_1 - C_4 алкил; или

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В других предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VII), (VII-A), (VII-B) и (VII-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В дополнительных предпочтительных воплощениях изобретения предложено соединение формулы (VII), (VII-A), (VII-B) и (VII-C), или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее два или более следующих признаков:

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой CH_3 ; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой OH, а другой представляет собой H; или

один из R^{2A} и R^{2B} представляет собой H, а другой представляет собой CH_3 ;

R^3 представляет собой H, F, Cl, CH_3 , CH_2CH_2OH , CF_2H или CH_2CF_2H ;

R^4 представляет собой H;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$;

R^7 представляет собой CH_3 ; и

R^8 и R^9 независимо представляют собой H или CH_3 .

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;

8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;

8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;

4-({6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил}амино)-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамида;
 (+)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 (-)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 (+)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 (-)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 6-хлор-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она; и
 6-(диформетил)-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

(-)-6-(диформетил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 (+)-6-(диформетил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 (8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидро-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетонитрила;
 8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-2-{[1-(пропан-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 6-амино-2-{[1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-циклопентилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 8-циклопентил-6-этилен-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(проп-2-ен-1-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она; и
 6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, проиллюстрированных в Таблице 1, содержащей соединения Примеров 11-132 и 141-226 включительно, или их фармацевтически приемлемых солей. В другом аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений, проиллюстрированных в Примерах 1-226, приведенных в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения по изобретению были оптимизированы в отношении селективности к CDK2 по сравнению с CDK1. Предпочтительно, соединения демонстрируют по меньшей мере 20-кратную селективность к CDK2 по сравнению с CDK1, и, более предпочтительно, соединения демонстрируют по меньшей мере 30-кратную селективность к CDK2 по сравнению с CDK1. Соединения по изобретению были также оптимизированы с целью улучшения физико-химических свойств, таких как повышенная растворимость в воде и пониженный клиренс в моделях с использованием микросом печени человека (HLM).

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов или пролекарств в качестве активного ингредиента, и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого носителя или эксципиента. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов. В других воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент.

В другом аспекте изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение одной из формул, описанных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция содержит два или более фармацевтически приемлемых носителей и/или эксципиентов.

В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный противораковый терапевтический агент или паллиативный агент. В некоторых таких воплощениях по меньшей мере один дополнительный агент представляет собой противораковый терапевтический агент, как описано ниже. В некоторых таких воплощениях комбинация обеспечивает аддитивный, более чем аддитивный или синергетический противораковый эффект.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически

эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного терапевтического агента (например, противоракового терапевтического агента), где указанные количества вместе эффективны в лечении указанного аномального роста клеток.

Во многих воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак. Соединения по изобретению можно вводить в виде единственных агентов или можно вводить в комбинации с другими противораковыми терапевтическими агентами, в частности агентами стандартного лечения, подходящими для конкретного вида рака.

В некоторых воплощениях предложенные способы дают один или более из следующих эффектов: (1) ингибирование пролиферации раковых клеток; (2) ингибирование инвазивности раковых клеток; (3) индуцирование апоптоза раковых клеток; (4) ингибирование метастазирования раковых клеток; или (5) ингибирование ангиогенеза.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения у субъекта расстройства, опосредованного CDK2, CDK4 и/или CDK6, такого как некоторые виды рака, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, которое является эффективным для лечения указанного расстройства.

Если не указано иное, все ссылки в данном документе на соединения по изобретению включают ссылки на их соли, сольваты, гидраты и комплексы и на сольваты, гидраты и комплексы их солей, включая их полиморфы, стереоизомеры и меченные изотопами версии.

Соединения по изобретению могут существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, таких как, например, соли присоединения кислоты и соли присоединения основания соединений одной из формул, приведенных в данном документе. Используемый в данном документе термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Фраза “фармацевтически приемлемая(ые) соль(и)”, используемая в данном документе, если не указано иное, охватывает соли, образованные кислотными или основными группами, которые могут присутствовать в соединениях

формул, раскрытых в данном документе.

Например, соединения по изобретению, которые являются основными по своей природе, способны образовывать разнообразные соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Хотя такие соли должны быть фармацевтически приемлемыми для введения животным, на практике часто бывает желательно сначала выделить соединение по настоящему изобретению из реакционной смеси в виде фармацевтически неприемлемой соли, а затем просто превратить последнюю назад в соединение в форме свободного основания путем обработки щелочным реагентом и после этого превратить последнее свободное основание в фармацевтически приемлемую соль присоединения кислоты. Соли присоединения кислоты основного соединения по данному изобретению могут быть получены путем обработки основного соединения по существу эквивалентным количеством выбранной минеральной или органической кислоты в среде водного растворителя или в подходящем органическом растворителе, таком как метанол или этанол. После выпаривания растворителя получают целевую твердую соль. Целевая соль присоединения кислоты может быть также осаждена из раствора свободного основания в органическом растворителе при добавлении в раствор соответствующей минеральной или органической кислоты.

Кислотами, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислоты таких основных соединений, являются кислоты, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислоты, т.е. соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, такие как соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, кислый цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкуронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, *пара*-толуолсульфонат и памоат [т.е. 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)].

Примеры солей включают, без ограничения, соли ацетат, акрилат, бензолсульфонат, бензоат (такой как хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат и метоксибензоат), бикарбонат, бисульфат, бисульфит, битартрат, борат, бромид, бутин-1,4-диоат, кальция эдетат, камзилат, карбонат, хлорид, капроат, каприлат, клавуланат, цитрат, деканоат, дигидрохлорид, дигидрофосфат, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, этилсукцинат, формиат, фумарат, глицептат, глюконат, глутамат, гликолят, гликоллиларсанилат, гепаноат, гексин-1,6-диоат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, γ -гидроксibутират, йодид, изобутират, изотионат, лактат,

лактобинат, лаурат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метафосфат, метансульфонат, метилсульфат, моногидрофосфат, мукат, напсилат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, нитрат, олеат, оксалат, памоат (эмбонат), пальмитат, пантотенат, фенилацетат, фенилбутират, фенилпропионат, фталат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, пропансульфонат, пропионат, пропиолат, пирофосфат, пиросульфат, салицилат, стеарат, субацетат, суберат, сукцинат, сульфат, сульфонат, сульфит, таннат, тартрат, теосклат, тозилат, триэтилодод и валерат.

Иллюстративные примеры подходящих солей включают органические соли, получаемые из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиака, первичных, вторичных и третичных аминов и циклических аминов, таких как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, производные натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

Соединения по изобретению, содержащие основную группировку, такую как аминогруппа, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами помимо кислот, упомянутых выше.

Те соединения по изобретению, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать соли оснований с различными фармакологическими катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочно-земельных металлов, и в частности соли натрия и калия. Все эти соли получают общепринятыми способами. Химическими основаниями, используемыми в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения основания по данному изобретению, являются те, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с кислотными соединениями, описанными в данном документе. Эти соли могут быть получены любым подходящим способом, например путем обработки свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочно-земельного металла или т.п. Эти соли могут быть получены также путем обработки соответствующих кислотных соединений водным раствором, содержащим желаемые фармакологически приемлемые катионы, и последующего выпаривания полученного раствора досуха, предпочтительно при пониженном давлении. Альтернативно, они могут быть получены также путем смешивания растворов в низших спиртах кислотных соединений и желаемого алкоксида щелочного металла вместе, и последующего выпаривания полученного раствора досуха, как указано выше. В любом случае, предпочтительным является использование стехиометрических количеств реагентов, чтобы гарантировать завершение

реакции и максимальные выходы целевого конечного продукта.

Химическими основаниями, которые могут быть использованы в качестве реагентов для получения фармацевтически приемлемых основных солей соединений по изобретению, которые являются кислотными по своей природе, являются те реагенты, которые образуют нетоксичные соли присоединения основания с такими соединениями. Такие нетоксичные основные соли включают, без ограничения, соли, образованные фармакологически приемлемыми катионами, такими как катионы щелочных металлов (например, калия и натрия) и катионы щелочно-земельных металлов (например, кальция и магния), аммониевые соли или водорастворимые соли присоединения амина, такого как N-метилглюкамин-(меглумин), и низший алканоламмониевые и другие основные соли фармацевтически приемлемых органических аминов.

Могут быть образованы также гемисоли кислот и оснований, например гемисульфатные и гемикальциевые соли.

Информацию о подходящих солях смотри в Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способы получения фармацевтически приемлемых солей соединений по изобретению известны специалисту в данной области техники.

Соли по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемая соль соединения по изобретению легко может быть получена путем смешивания вместе растворов соединения и желаемой кислоты или основания, где что подходит. Соль может быть осаждена из раствора и собрана фильтрованием или может быть выделена выпариванием растворителя. Степень ионизации соли может колебаться от полностью ионизированной до почти неионизированной.

Специалистам в данной области техники будет понятно, что соединения по изобретению в форме свободного основания, имеющие основную функциональную группу, могут быть превращены в соли присоединения кислоты путем обработки стехиометрическим избытком подходящей кислоты. Соли присоединения кислоты соединений по изобретению могут быть обратно превращены в соответствующее свободное основание путем обработки стехиометрическим избытком подходящего основания, такого как карбонат калия или гидроксид натрия, в типичных случаях в присутствии водного растворителя и при температуре от примерно 0°C до 100°C. Форма свободного основания может быть выделена общепринятыми способами, такими как экстракция органическим растворителем. Кроме того, соли присоединения кислоты

соединений по изобретению могут быть взаимно превращены, воспользовавшись разной растворимостью солей, летучестью или кислотностью кислот, или путем обработки соответственно заряженной ионообменной смолой. Например, ионный обмен может быть осуществлен в результате реакции солей соединений по изобретению с небольшим стехиометрическим избытком кислоты с более низким рК, чем у кислотного компонента исходной соли. Это превращение обычно проводят при температуре от примерно 0°C до температуры кипения растворителя, используемого в качестве среды для этой процедуры. Аналогичные обмены возможны с солями присоединения основания, обычно через промежуточную форму свободного основания.

Соединения по изобретению могут существовать в несольватированной форме и в сольватированных формах. Когда растворитель или вода прочно связаны, тогда комплекс будет иметь четко определенную стехиометрию независимо от влажности. Однако когда растворитель или вода слабо связаны, как в канальных сольватах и гигроскопических соединениях, тогда содержание воды/растворителя будет зависеть от влажности и условий сушки. В таких случаях нестехиометрия будет нормой. Термин "сольват" используется в данном документе для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение по изобретению и одну или более молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например этанола. Термин "гидрат" используется, когда растворителем является вода. Фармацевтически приемлемые сольваты в соответствии с изобретением включают гидраты и сольваты, причем кристаллизационный растворитель может представлять собой растворитель меченный изотопом, например D₂O, d₆-ацетон, d₆-DMSO.

В объем изобретения также входят такие комплексы, как клатраты, комплексы включения типа лекарственное средство-хозяин, где, в отличие от вышеупомянутых сольватов, лекарственное средство и хозяин присутствуют в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Охвачены также комплексы лекарственного средства, содержащие два или более органических и/или неорганических компонентов, которые могут присутствовать в стехиометрических или нестехиометрических количествах. Полученные комплексы могут быть ионизированными, частично ионизированными или неионизированными. Информацию о таких комплексах смотри в J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Haleblan (August 1975), полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Изобретение также относится к пролекарствам соединений формул, приведенных в данном документе. Так, некоторые производные соединений по изобретению, которые сами могут обладать невысокой фармакологической активностью или могут не обладать

фармакологической активностью, при введении пациенту могут превращаться в соединения по изобретению, например в результате гидролитического расщепления. Такие производные называются "пролекарствами". Дополнительную информацию об использовании пролекарств можно найти в 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) и 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association), полное содержание которых включено в данное описание посредством ссылки.

Пролекарства в соответствии с изобретением могут быть получены, например, путем замещения соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях по изобретению, некоторыми группировками, известными специалистам в данной области техники как "прогруппировки", которые описаны, например, в "Design of Prodrugs" by H Bundgaard (Elsevier, 1985), полное содержание которого включено в данное описание посредством ссылки.

Некоторые не ограничивающие примеры пролекарств в соответствии с изобретением включают:

(1) если соединение содержит функциональную группу карбоновой кислоты (-COOH), то его сложный эфир, например, замещение водорода (C_1 - C_8)алкилом;

(2) если соединение содержит спиртовую функциональную группу (-OH), то его эфир, например, замещение водорода (C_1 - C_6)алканоилоксиметилом или фосфатно-эфирной группой; и

(3) если соединение содержит функциональную группу первичного или вторичного амина ($-NH_2$ или $-NHR$, где $R \neq H$), то его амид, например, замещение одного или обоих атомов водорода метаболически подходящей лабильной группой, такой как амид, карбамат, мочевины, фосфонат, сульфонат и т.д.

Дополнительные примеры замещающих групп в соответствии с приведенными выше примерами и примерами пролекарств других типов можно найти в вышеупомянутых источниках информации.

И наконец, некоторые соединения по изобретению сами могут действовать как пролекарства других соединений по изобретению.

В объем изобретения также входят метаболиты соединений формул, описанных в данном документе, т.е. соединения, образованные *in vivo* после введения лекарственного средства.

Соединения формул, представленных в данном документе, могут иметь асимметрические атомы углерода. Углерод-углеродные связи соединений по изобретению

могут быть изображены в данном документе сплошной линией (———), сплошным клином () или пунктирным клином (). Использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода указывает на то, что охвачены все возможные стереоизомеры (например, конкретные энантиомеры, рацемические смеси и т.д.) по этому атому углерода. Использование либо сплошного, либо пунктирного клина для изображения связей с асимметрическими атомами углерода указывает на то, что охвачен только показанный стереоизомер. Возможно, что соединения по изобретению могут содержать более чем один асимметрический атом углерода. В этих соединениях использование сплошной линии для изображения связей с асимметрическими атомами углерода указывает на то, что охвачены все возможные стереоизомеры и присоединенный стереоцентр. Например, если не указано иное, подразумевается, что соединения по изобретению могут существовать в виде энантиомеров и диастереомеров или в виде их рацематов и смесей. Использование сплошной линии для изображения связей с одним или более асимметрическими атомами углерода в соединении по изобретению и использование сплошной или пунктирной линии для изображения связей с другими асимметрическими атомами углерода в одном и том же соединении указывает на то, что присутствует смесь диастереомеров.

Соединения по изобретению, которые имеют хиральные центры, могут существовать в виде стереоизомеров, такие как рацематы, энантиомеры или диастереомеры.

Стереоизомеры соединений формул, приведенных в данном документе, могут включать *цис*- и *транс*-изомеры, оптические изомеры, такие как (R) и (S) энантиомеры, диастереомеры, геометрические изомеры, ротационные изомеры, атропизомеры, конформационные изомеры и таутомеры соединений по изобретению, включая соединения, проявляющие более чем один тип изомерии; и их смеси (такие как рацематы и диастереомерные пары).

Охвачены также соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, где противоион является оптически активным, например D-лактат или L-лизин, или рацемическим, например DL-тарtrat или DL-аргинин.

Когда какой-либо рацемат кристаллизуется, возможны кристаллы двух разных типов. Первый тип: рацемическое соединение (истинный рацемат), указанное выше, когда образуется одна гомогенная форма кристалла, содержащая оба энантиомера в эквимоллярных количествах. Второй тип: рацемическая смесь или конгломерат, когда две формы кристалла образуются в эквимоллярных количествах, каждая из которых содержит

единственный энантиомер.

Соединения по изобретению могут проявлять явление таутомерии и структурной изомерии. Например, соединения могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную и иминную форму, и кето и енаминную форму, и геометрические изомеры и их смеси. Все такие таутомерные формы входят в объем соединений по изобретению. Таутомеры существуют в виде смесей таутомеров в растворе. В твердой форме обычно один таутомер преобладает. Даже если может быть описан один таутомер, настоящее изобретение охватывает все таутомеры соединений приведенных формул.

Кроме того, некоторые соединения по изобретению могут образовывать атропизомеры (например, замещенные биарилы). Атропизомеры представляют собой конформационные стереоизомеры, которые имеют место, когда вращение вокруг одинарной связи в молекуле не допускается или сильно замедляется в результате стерических взаимодействий с другими частями молекулы, и заместители на обоих концах одинарной связи являются несимметричными. Взаимное превращение атропизомеров является достаточно медленным для осуществления разделения и выделения в предопределенных условиях. Энергетический барьер для термической рацемизации может определяться стерическим затруднением свободного вращения одной или более связей, образующих хиральную ось.

В тех случаях, когда соединение по изобретению содержит алкенильную или алкениленовую группу, тогда возможны геометрические *цис/транс* (или *Z/E*) изомеры. *Цис/транс* изомеры могут быть разделены общепринятыми методами, известными специалистам в данной области техники, например хроматографией и фракционной кристаллизацией.

Общепринятые методы получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД) или сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ).

Альтернативно, рацемат (или рацемический предшественник) может быть подвергнут взаимодействию с подходящим оптически активным соединением, например спиртом, или, в случае, когда соединение содержит кислотную или основную группировку, с кислотой или основанием, такими как винная кислота или 1-фенилэтиламин. Полученная диастереомерная смесь может быть разделена хроматографией и/или фракционной кристаллизацией, и один или оба диастереоизомера

могут быть превращены в соответствующий(ие) чистый(ые) энантиомер(ы) способами, известными специалистам в данной области техники.

Хиральные соединения по изобретению (и их хиральные предшественники) могут быть получены в энантиомерно-обогащенной форме с использованием хроматографии, обычно ЖХВД, на асимметрической смоле с подвижной фазой, состоящей из углеводорода, обычно гептана или гексана, содержащего от 0 до 50% изопропанола, обычно от 2 до 20%, и от 0 до 5% алкиламина, обычно 0,1% диэтиламина. Концентрирование элюата приводит к получению обогащенной смеси.

Стереоизомерные конгломераты могут быть разделены стандартными методами, известными специалистам в данной области техники (смотри, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, Wiley, New York, 1994), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Энантиомерная чистота соединений, описанных в данном документе, может быть охарактеризована термином энантиомерный избыток (ee), который указывает на степень, в которой образец содержит один энантиомер в большем количестве, чем другой. Рацемическая смесь имеет ee 0%, а полностью чистый единственный энантиомер имеет ee 100%. Аналогично, диастереомерная чистота может быть охарактеризована термином диастереомерный избыток (de).

Настоящее изобретение также охватывает меченные изотопами соединения, которые идентичны соединениям одной из приведенных формул, но в которых фактически один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе.

Меченные изотопом соединения по изобретению обычно могут быть получены стандартными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными способам, описанным в данном документе, с использованием соответствующего меченного изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в ином случае.

Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, без ограничения, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl . Некоторые меченные изотопом соединения по изобретению, например соединения, в которые введены радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , полезны для использования в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях.

Тритиированные изотопы, т.е. ^3H и углерод-14, т.е. ^{14}C , являются особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и детектирования. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , может давать некоторые терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, и, следовательно, в некоторых обстоятельствах может быть предпочтительным. Меченные изотопом соединения по изобретению обычно могут быть получены по методикам, раскрытым на Схемах и/или в Примерах и Получениях ниже, заменяя немеченый реагент меченым реагентом.

Соединения по изобретению, предназначенные для фармацевтического применения, можно вводить в виде кристаллических или аморфных продуктов или их смесей. Они могут быть приготовлены, например, в виде твердых масс, порошков или пленок такими способам, как осаждение, кристаллизация, сублимационная сушка, распылительная сушка или испарительная сушка. Для этой цели может быть использована сушка под действием микроволнового излучения и радиочастотная сушка.

Терапевтические способы и применения

Согласно изобретению также предложены терапевтические способы и применения, включающие введение соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, одного(ой) или в комбинации с другими терапевтическими агентами или паллиативными агентами.

В одном аспекте изобретения предложен способ лечения аномального роста клеток у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Во многих воплощениях аномальный рост клеток представляет собой рак.

В другом аспекте изобретения предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с некоторым количеством дополнительного противоракового терапевтического агента, где указанные количества вместе эффективны в лечении указанного вида рака.

Соединения по изобретению включают соединения любой из формул, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли.

В еще одном другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования пролиферации раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для

ингибирования пролиферации клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ ингибирования инвазивности раковых клеток у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для ингибирования инвазивности клеток.

В другом аспекте изобретения предложен способ индуцирования апоптоза в раковых клетках у субъекта, включающий введение субъекту соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в количестве, эффективном для индуцирования апоптоза.

Во многих воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых воплощениях способов, предложенных в данном документе, субъект идентифицирован как имеющий рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

Во многих воплощениях способов, предложенных в данном документе, аномальный рост клеток представляет собой рак, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого (включая NSCLC (немелкоклеточный рак легкого), SCLC (мелкоклеточный рак легкого), плоскоклеточную карциному или аденокарциному), рака пищевода, рака в области головы и шеи, колоректального рака, рака почки (включая RCC(почечно-клеточная карцинома)), рака печени (включая HCC (печеночно-клеточная карцинома)), рака поджелудочной железы, рака желудка (т.е. желудочный рак) и рака щитовидной железы. В дополнительных воплощениях способов, предложенных в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка. В некоторых таких воплощениях рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В некоторых воплощениях рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы и рака яичника. В некоторых таких воплощениях рак представляет собой рак молочной железы или рак яичника, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2. В некоторых таких воплощениях рак представляет собой (а) рак молочной железы или рак яичника; (б) рак, характеризующийся амплификацией или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или

(в) оба (а) и (б).

В некоторых воплощениях рак представляет собой рак яичника. В некоторых таких воплощениях рак яичника характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В других воплощениях рак представляет собой рак молочной железы, включая, например, ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-отрицательный рак молочной железы; ER-положительный/HR-положительный рак молочной железы, HER2-положительный рак молочной железы; трижды отрицательный рак молочной железы (TNBC); или воспалительный рак молочной железы. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой эндокринно-устойчивый рак молочной железы, устойчивый к трастузумабу рак молочной железы или рак молочной железы, демонстрирующий первичную или приобретенную устойчивость к ингибированию CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях рак молочной железы представляет собой запущенный или метастатический рак молочной железы. В некоторых воплощениях каждого из вышеуказанных раков молочной железы характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии первой линии. В других воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением эндокринным терапевтическим агентом и/или ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением эндокринным терапевтическим агентом. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением ингибитором CDK4/CDK6. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением одним или более режимами химиотерапии, включающими, например, таксаны или платиновые агенты. В некоторых воплощениях соединение по изобретению вводят в качестве терапии второй (или последней) линии с последующим лечением агентами, направленными на HER2, например трастузумабом. Термин "терапевтически эффективное количество" в данном документе относится к такому количеству соединения, подлежащего введению, которое будет ослаблять до некоторой степени один или более симптомов расстройства, подлежащего лечению. При упоминании лечения рака терапевтически эффективное количество

относится к такому количеству, которое дает эффект (1) сокращения размера опухоли, (2) ингибирования (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) метастазирования опухоли, (3) ингибирования до некоторой степени (то есть замедления до некоторой степени, предпочтительно остановки) роста опухоли или инвазивности опухоли, и/или (4) ослабления до некоторой степени (или, предпочтительно, устранения) одного или более признаков или симптомов, ассоциированных с раком.

В данном документе "субъект" относится к субъекту-человеку или субъекту-животному. В некоторых предпочтительных воплощениях субъект представляет собой человека.

Термин "лечение" в данном документе, если не указано иное, означает реверсирование, ослабление, торможение прогрессирования или предупреждение расстройства или состояния, к которому применяется такой термин, или одного или более симптомов такого расстройства или состояния. Термин "лечение" в данном документе, если не указано иное, относится к акту лечения, такого как "лечение", определенное непосредственно выше. Термин "лечение" также включает в себя лечение субъекта адъювантами и нео-адъювантами.

Термины "аномальный рост клеток" и "гиперпролиферативное расстройство" в этой заявке использованы взаимозаменяемым образом.

"Аномальный рост клеток" в данном документе, если не указано иное, относится к росту клеток, который происходит независимо от нормальных регуляторных механизмов (например, потеря контактного ингибирования). Аномальный рост клеток может быть доброкачественным (не раковым) или злокачественным (раковым).

Аномальный рост клеток включает в себя аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), которые демонстрируют повышенную экспрессию CDK2; (2) опухолей, которые разрастаются при аберрантной активации CDK2; (3) опухолей, характеризующихся амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2; и (4) опухолей, устойчивых к эндокринной терапии, антагонистам HER2 или ингибированию CDK4/6.

Термин "дополнительный противораковый терапевтический агент" в данном документе означает любой один или более чем один терапевтический агент, иной, чем соединение по изобретению, который применяют или могут применять в лечении рака, такой как агенты следующих классов: митотические ингибиторы, алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы I и II, растительные алкалоиды, гормональные агенты и антагонисты, ингибиторы факторов

роста, лучевая терапия, ингибиторы протеинтиразинкиназ и/или серин/треонинкиназ, ингибиторы клеточного цикла, модификаторы биологического ответа, ингибиторы ферментов, антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов, цитотоксические средства и иммуно-онкологические агенты.

В данном документе "рак" относится к любому злокачественному и/или инвазивному росту опухоли, вызванному аномальным ростом клеток. Рак включает в себя солидные опухоли, именуемые по типу клеток, которые образуют их, рак крови, рак кости или лимфатической системы. Примеры солидных опухолей включают саркомы и карциномы. Типы рака крови включают, без ограничения, лейкоз, лимфому и миелому. Рак также включает первичный рак, который возникает в конкретном участке организма, метастатический рак, который распространяется от места, в котором он возник, в другие части организма, рецидив первоначального первичного рака после ремиссии и второй первичный рак, который представляет собой новый первичный рак у лица с историей предыдущего рака типа, отличающегося от более позднего рака.

В некоторых воплощениях способов, предложенных в данном документе, рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичника, рака мочевого пузыря, рака матки, рака предстательной железы, рака легкого, рака пищевода, рака печени, рака поджелудочной железы и рака желудка. В некоторых таких воплощениях рак характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией CCNE1 и/или CCNE2.

Лекарственные формы и режимы

Введение соединений по изобретению можно осуществлять любым способом, который обеспечивает доставку соединений в место действия. Эти способы включают пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральное инъектирование (включая внутривенное, подкожное, внутримышечное, внутрисосудистое или инфузию), местное и ректальное введение.

Режимы дозировки могут быть скорректированы таким образом, чтобы обеспечивать оптимальный желаемый ответ; например, можно вводить однократный болюс, можно вводить несколько разделенных доз с течением времени, или доза может быть пропорционально снижена или увеличена, если этого требует терапевтическая ситуация. Особенно предпочтительным является приготовление парентеральных композиций в стандартной лекарственной форме для облегчения введения и единообразия дозировки. Стандартная лекарственная форма в данном документе относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве унитарных дозировок для субъектов-млекопитающих, которых лечат, причем каждая единица содержит predetermined

количество активного соединения, рассчитанное для продуцирования желаемого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Детализация для стандартных лекарственных форм по изобретению обычно диктуется и напрямую зависит от (а) уникальных характеристик химиотерапевтического агента и конкретного терапевтического или профилактического эффекта, которого нужно достичь, и (б) ограничений, характерных в области компаундирования такого активного соединения для лечения чувствительных индивидуумов.

Таким образом, специалист сможет понять из описания, приведенного в данном документе, что доза и режим введения доз регулируются в соответствии с методами, известными в терапевтических областях. То есть, максимальная переносимая доза легко может быть установлена, и эффективное количество, приносящее заметную терапевтическую пользу пациенту, также может быть определено, как и временные требования по введению каждого агента для обеспечения обнаружимой терапевтической пользы для пациента. Соответственно, хотя некоторые дозы и режимы введения проиллюстрированы примерами в данном описании, эти примеры никоим образом не ограничивают дозу и режим введения, которые могут быть назначены пациенту при осуществлении настоящего изобретения на практике.

Следует отметить, что дозировки могут варьировать в зависимости от типа и тяжести состояния, которое лечат, и могут включать однократные и многократные дозы. Следует также иметь в виду, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки следует корректировать со временем в соответствии с потребностями индивидуума и профессиональным суждением лица, осуществляющего введение или наблюдающего за введением композиций, и что диапазоны дозировки, изложенные в данном описании, являются только иллюстративными и не ограничивают объем или практику заявленной композиции. Кроме того, режим дозировки композиций по данному изобретению может основываться на целом ряде различных факторов, включая тип заболевания, возраст, вес, пол, медицинское состояние пациента, тяжесть состояния, путь введения и конкретное используемое антитело. Таким образом, режим дозировки может варьировать в широких пределах, но может быть определен рутинно с использованием стандартных методов. Например, дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических или фармакодинамических параметров, которые могут включать клинические эффекты, такие как токсические эффекты, и/или лабораторные значения. Таким образом, настоящее изобретение охватывает повышение дозы для индивидуального пациента, которое определяет специалист. Определение подходящих дозировок и

режимов известно в релевантной области и, как будет понятно специалисту, охвачено сведениями, раскрытыми в данном документе.

Количество вводимого соединения по изобретению будет зависеть от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 1 до примерно 35 мг/кг/сутки, однократной дозой или разделенными дозами. Для человека массой тела 70 кг это количество может составлять от примерно 0,05 до примерно 7 г/сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 2,5 г/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях еще более высокие дозы могут быть использованы, не вызывая никаких пагубных побочных эффектов, при условии, что такие более высокие дозы вначале разделяют на несколько небольших доз для введения на протяжении суток.

Приготовление композиций и пути введения

В данном документе "фармацевтически приемлемый носитель" относится к носителю или разбавителю, который не вызывает значительного раздражения для организма и не аннулирует биологическую активность и свойства введенного соединения.

Фармацевтически приемлемый носитель может представлять собой традиционный фармацевтический носитель или эксципиент. Выбор носителя и/или эксципиента в большой степени будет зависеть от таких факторов, как конкретный режим введения, влияние носителя или эксципиента на растворимость и стабильность и природа лекарственной формы.

Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, воду и различные органические растворители (такие как гидраты и сольваты). Фармацевтические композиции могут содержать, если это требуется, дополнительные ингредиенты, такие как корригенты, связующие вещества, эксципиенты и т.п. Так, для перорального введения таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как лимонная кислота, могут быть использованы вместе с различными разрыхлителями, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые сложные силикаты, и со связующими агентами, такими как сахароза, желатин и аравийская камедь. Примеры эксципиентов включают, без ограничения, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли. Дополнительно, смазывающие агенты, такие как стеарат

магния, лаурилсульфат натрия и тальк, часто используются в целях таблетирования. Твердые композиции подобного типа могут быть использованы также в мягких и твердых желатиновых капсулах. Не ограничивающие примеры веществ, следовательно, включают лактозу или молочный сахар и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если желательными являются водные суспензии или эликсиры для перорального введения активного соединения, то они могут быть объединены с различными подсластителями или корригентами, окрашивающими веществами или красителями и, если это желательно, эмульгаторами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их комбинации.

Фармацевтическая композиция может быть, например, в форме, подходящей для перорального введения в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, препаратов длительного высвобождения, растворов, суспензий, для парентеральных инъекций в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного введения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например водно-пропиленгликолевых растворах или водно-декстрозных растворах. Такие лекарственные формы могут быть забуферены соответствующим образом, если это желательно.

Фармацевтическая композиция может находиться в стандартных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз.

Фармацевтические композиции, подходящие для доставки соединений по изобретению, и способы их получения очевидны для специалистов в данной области. Такие композиции и способы их получения можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Соединения по изобретению можно вводить перорально. Пероральное введение может включать в себя проглатывание, так что соединение поступает в желудочно-кишечный тракт, или может быть использовано трансбуккальное или сублингвальное введение, при котором соединение поступает в кровоток непосредственно из ротовой полости.

Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как таблетки, капсулы, содержащие твердые частицы, жидкости или порошки, леденцы (в том числе заполненные жидкостью), жевательные резинки, мульти- и наночастицы, гели, твердый раствор, липосомы, пленки (в том числе мукоадгезивные),

овули, спреи и жидкие формы.

Жидкие формы включают суспензии, растворы, сиропы и эликсиры. Такие формы могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких или твердых капсулах, и в типичных случаях включают носитель, например воду, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, метилцеллюлозу или подходящее масло, и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов. Жидкие формы могут быть приготовлены также путем разведения твердого вещества, например из саше.

Соединения по изобретению можно использовать также в быстрорастворимых, быстрораспадающихся лекарственных формах, таких как формы, описанные в Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Для таблеточных лекарственных форм в зависимости от дозы лекарственное средство может составлять от 1% масс. до 80% масс. лекарственной формы, более типично от 5% масс. до 60% масс. лекарственной формы. В дополнение к лекарственному средству таблетки обычно содержат разрыхлитель. Примеры разрыхлителей включают натрий-крахмала гликолят, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кроскармеллозу, кросповидон, поливинилпирроллидон, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, низший алкил-замещенную гидроксипропилцеллюлозу, крахмал, прежелатинизированный крахмал и альгинат натрия. Как правило, разрыхлитель составляет от 1% масс. до 25% масс., предпочтительно от 5% масс. до 20% масс. лекарственной формы.

Связующие вещества обычно используют для придания когезивных свойств композиции в форме таблетки. Подходящие связующие вещества включают микрокристаллическую целлюлозу, желатин, сахара, полиэтиленгликоль, природные и синтетические камеди, поливинилпирроллидон, прежелатинизированный крахмал, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Таблетки могут также содержать разбавители, такие как лактоза (моногидрат, высушенная распылением, моногидрат, безводная и т.п.), маннит, ксилит, декстроза, сахароза, сорбит, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал и двухосновный дигидрофосфат кальция.

Таблетки возможно могут также содержать поверхностно-активные вещества, такие как лаурилсульфат натрия и полисорбат 80, и глиданты, такие как диоксид кремния и тальк. Поверхностно-активные вещества, если они присутствуют, в типичных случаях присутствуют в количествах от 0,2% масс. до 5% масс. от массы таблетки, и глиданты, если они присутствуют, в типичных случаях составляют от 0,2% масс. до 1% масс.

таблетки.

Таблетки также обычно содержат смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарилфумарат натрия и смеси стеарта магния с лаурилсульфатом натрия. Смазывающие вещества обычно присутствуют в количествах от 0,25% масс. до 10% масс., предпочтительно от 0,5% масс. до 3% масс. от массы таблетки.

Другие традиционные ингредиенты включают антиоксиданты, красители, корригенты, консерванты и агенты, маскирующие вкус.

Типичные таблетки содержат вплоть до примерно 80% масс. лекарственного средства, от примерно 10% масс. до примерно 90% масс. связующего вещества, от примерно 0% масс. до примерно 85% масс. разбавителя, от примерно 2% масс. до примерно 10% масс. разрыхлителя и от примерно 0,25% масс. до примерно 10% масс. смазывающего вещества.

Таблеточные смеси могут быть спрессованы напрямую или роликом для формирования таблеток. Перед таблетированием таблеточные смеси или части смесей альтернативно могут быть подвергнуты влажному гранулированию, сухому гранулированию или гранулированию из расплава, отверждению расплава или экструдированию. Конечный препарат может иметь один или более слоев и может быть покрыт оболочкой или не покрыт оболочкой, или может быть инкапсулированным.

Формование таблеток подробно обсуждается в "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X), полное описание которого включено в данный документ посредством ссылки.

Композиции в твердой форме для перорального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с отсроченным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Подходящие композиции с модифицированным высвобождением описаны в патенте США № 6106864. Подробные сведения о других подходящих технологиях высвобождения, таких как высокоэнергетические дисперсии и осмотические и покрытые оболочкой частицы, можно найти в Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Применение жевательной резинки для достижения контролируемого высвобождения описано в WO 00/35298. Полное содержание этих источников информации включено в данный документ посредством ссылки.

Парентеральное введение

Соединения по изобретению можно вводить также прямо в кровоток, в мышцу или во внутренний орган. Подходящие способы парентерального введения включают внутривенный, внутриартериальный, интраперитонеальный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, интрастернальный, интракранеальный, внутримышечный и подкожный. Подходящие устройства для парентерального введения включают игольные (в том числе микроигольные) устройства для инъекций, безыгольные устройства для инъекций и инфузионные технические средства.

Парентеральные композиции в типичных случаях представляют собой водные растворы, которые могут содержать эксципиенты, такие как соли, углеводы и буферные агенты (предпочтительно до pH от 3 до 9), но для некоторых применений они могут быть более стабильно приготовлены в виде стерильного неводного раствора или в виде высушенной формы, которую используют в сочетании с подходящим разбавителем, таким как стерильная апиrogenная вода.

Приготовление парентеральных композиций в стерильных условиях, например лиофилизацией, без труда может быть осуществлено с использованием стандартных фармацевтических методов, известных специалистам в данной области техники.

Растворимость соединений по изобретению, используемых в приготовлении парентеральных растворов, может быть повышена с использованием подходящих средств, таких как включение в состав агентов, повышающих растворимость.

Композиции для парентерального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с отсроченным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением. Так, соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде твердого вещества, полутвердого вещества или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо, обеспечивающего модифицированное высвобождение активного соединения. Примеры таких композиций включают покрытые лекарственным средством стенты и PGLA (сополимер гликолевой кислоты и молочной кислоты) микосферы.

Соединения по изобретению можно вводить также местно на кожу или слизистую оболочку, то есть дермально или трансдермально. Типичные формы композиций для этой цели включают гели, гидрогели, лосьоны, растворы, кремы, мази, присыпки, повязки, пенки, пленки, кожные пластыри, облатки, имплантаты, губки, волокна, бандажи и микроэмульсии. Также могут быть использованы липосомы. Типичные носители

включают спирт, воду, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, глицерин, полиэтиленгликоль и пропиленгликоль. Могут быть включены в состав усилители проникновения (смотри, например, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999)). Другие средства местного введения включают доставку посредством электропорации, ионтофореза, фонофореза, сонофореза и микроигльными или безыгольными (например Powderject™, Bioject™ и т.д.) инъекциями. Полные описания этих источников информации включены в данный документ посредством ссылки.

Композиции для местного введения могут быть приготовлены в форме немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также интраназально или ингаляцией, обычно в форме сухого порошка (либо только одного соединения, в виде смеси, например, в сухой смеси с лактозой, либо в виде частицы из смешанных компонентов, например смешанных с фосфолипидами, такими как фосфатидилхолин) из ингалятора сухого порошка или в виде аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, распылителя, пульверизатора (предпочтительно пульверизатора, использующего электрогидродинамику для продуцирования тонкого тумана) или небулайзера, с использованием или без использования подходящего пропеллента, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для интраназального применения порошок может включать в себя биодгезивный агент, например хитозан или циклодекстрин.

Контейнер под давлением, насос, распылитель, пульверизатор или небулайзер содержит раствор или суспензию соединения(ий) по изобретению, содержащую, например, этанол, водный этанол или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизирования или продлевания высвобождения активного вещества, пропеллент(ы) в качестве растворителя и возможное поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

Перед использованием в композиции в форме сухого порошка или суспензии лекарственный продукт подвергают микронизации до размера, подходящего для доставки ингаляцией (обычно менее 5 микрон). Такого размера можно достичь любым подходящим способом измельчения, таким как размол на спиральной струйной мельнице, размол на струйной мельнице с кипящим слоем, обработка сверхкритической жидкостью до

образования наночастиц, гомогенизация высокого давления или распылительная сушка.

Капсулы (изготовленные, например, из желатина или НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза)), блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут содержать порошковую смесь соединения по изобретению, подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал, и функционального модификатора, такого как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или может быть в форме моногидрата, предпочтительно в форме моногидрата. Другие подходящие эксципиенты включают декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу.

Подходящие композиции в форме раствора для использования в пульверизаторе, использующем электрогидродинамику для продуцирования тонкого тумана, могут содержать от 1 мкг до 20 мг соединения по изобретению на срабатывание, и объем срабатывания может варьироваться от 1 мкл до 100 мкл. Типичная композиция содержит соединение по изобретению, пропиленгликоль, стерильную воду, этанол и хлорид натрия. Альтернативные растворители, которые могут быть использованы вместо пропиленгликоля, включают глицерин и полиэтиленгликоль.

Подходящие корригенты, такие как ментол и левоментол, или подсластители, такие как сахарин или натрий-сахарин, могут быть добавлены в композиции по изобретению, предназначенные для ингаляционного/интраназального введения.

Композиции для ингаляционного/интраназального введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения с использованием, например, сополимера DL-молочной кислоты и гликолевой кислоты (PGLA). Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

В случае сухих порошковых ингаляторов и аэрозолей единица дозировки отмеряется посредством клапана, который доставляет отмеренное количество. Единицы дозировки в соответствии с изобретением обычно подбираются таким образом, чтобы вводить отмеренную дозу, или “пшик”, содержащую желаемое количество соединения по изобретению. Суммарную суточную дозу можно вводить однократной дозой или, чаще, в виде разделенных доз на протяжении суток.

Соединения по изобретению можно вводить ректально или вагинально, например в форме суппозитория, pessaria или клизмы. Масло какао является традиционной суппозиторной основой, но могут быть использованы другие альтернативные основы,

которые являются подходящими.

Композиции для местного введения могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Соединения по изобретению можно вводить также непосредственно в глаз или ухо, обычно в форме капель микронизированной суспензии или раствора в изотоническом, рН-скорректированном, стерильном физиологическом растворе. Другие формы композиции, подходящие для введения в глаза или ухо, включают мази, гели, биоразлагаемые (например, абсорбируемые гелевые губки, коллагеновые) и не биоразлагаемые (например, силиконовые) имплантаты, диски, линзы и дисперсионные или везикулярные системы, такие как ниосомы или липосомы. Полимер, такой как поперечно-сшитая полиакриловая кислота, поливиниловый спирт, гиалуроновая кислота, целлюлозный полимер, например гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза или метилцеллюлоза, или гетерополисахаридный полимер, например гелановая камедь, может быть включен в состав вместе с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Такие композиции можно доставлять также посредством ионтофореза.

Композиции для введения в глаз/ухо могут быть приготовлены с возможностью немедленного и/или модифицированного высвобождения. Композиции с модифицированным высвобождением включают композиции с замедленным, длительным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Другие технологии

Соединения по изобретению могут быть объединены с растворимыми макромолекулярными веществами, такими как циклодекстрин и подходящие его производные или полиэтиленгликольсодержащие полимеры, с целью улучшения их растворимости, скорости растворения, маскировки вкуса, биодоступности и/или стабильности для использования в любых вышеупомянутых способах введения.

Было установлено, что комплексы лекарственное средство-циклодекстрин полезны для большинства лекарственных форм и путей введения. Можно использовать как комплексы включения, так и комплексы невключения. В качестве альтернативы прямому комплексообразованию с лекарственным средством, циклодекстрин можно использовать в качестве вспомогательной добавки, т.е. в качестве носителя, разбавителя или

солюбилизатора. Чаще всего используемыми для этих целей являются альфа-, бета- и гамма-циклодекстрины, примеры которых можно найти в публикациях международных патентных заявок WO 91/11172, WO 94/02518 и WO 98/55148, полные описания которых включены в данный документ посредством ссылки.

Дозировка

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от субъекта, подлежащего лечению, тяжести расстройства или состояния, скорости введения, распределения соединения и мнения лечащего врача. Однако эффективная дозировка в типичных случаях находится в диапазоне от примерно 0,001 до примерно 100 мг на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 35 мг/кг/сутки, в однократной дозе или разделенных дозах. Для человека с массой тела 70 кг это количество может составлять от примерно 0,07 до примерно 7000 мг/сутки, предпочтительно от примерно 0,7 до примерно 2500 мг/сутки. В некоторых случаях уровни дозировки ниже нижнего уровня вышеуказанного диапазона могут быть более чем адекватными, тогда как в других случаях еще более высокие дозы могут быть использованы, не вызывая никакого пагубного побочного эффекта, причем такие более высокие дозы обычно разделяют на несколько меньших доз для введения на протяжении суток.

Составной набор

Поскольку может быть желательным введение комбинации активного соединения, например в целях лечения конкретного заболевания или состояния, в объеме настоящего изобретения предусмотрено, что две или более фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, традиционно могут быть объединены в форме набора, подходящего для совместного введения композиций. Набор содержит две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по изобретению, и средство для содержания отдельных композиций, такое как контейнер, секционный флакон или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка, используемая для упаковки таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению особенно подходит для введения разных лекарственных форм, например пероральной и парентеральной, для введения отдельных композиций с разными временными интервалами дозировки или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Чтобы способствовать соблюдению режима приема лекарственных средств, набор обычно содержит инструкции по введению и может быть снабжен памяткой.

Комбинированная терапия

В данном документе термин “комбинированная терапия” относится к введению соединения по изобретению вместе с по меньшей мере одним дополнительным фармацевтическим или лечебным агентом (например, противораковым агентом) либо посредовательно, либо одновременно.

Как указано выше, соединения по изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более дополнительными противораковыми агентами. Эффективность соединений по изобретению в некоторых опухолях может быть повышена за счет комбинирования с другими разрешенными для применения или экспериментальными терапиями рака, например лучевой терапией, хирургическим вмешательством, химиотерапевтическими агентами, направленными терапиями, агентами, которые ингибируют другие пути передачи сигнала, которые разрегулированы в опухолях, и другими усиливающими иммунитет агентами, такими как антагонисты PD-1, и т.п.

При использовании комбинированной терапии один или более дополнительных противораковых агентов можно вводить последовательно или одновременно с соединением по изобретению. В одном воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) до введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему после введения соединения по изобретению. В другом воплощении дополнительный противораковый агент вводят млекопитающему (например, человеку) одновременно с введением соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции для лечения аномального роста клеток у млекопитающего, включая человека, содержащей количество соединения по изобретению, как оно определено выше (включая гидраты, сольваты и полиморфы указанного соединения или его фармацевтически приемлемых солей), в комбинации с одним или более (предпочтительно от одного до трех) противораковыми терапевтическими агентами.

В отдельных воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации с одним или более направленными воздействующими на мишень агентами, такими как ингибиторы PI3 киназы, mTOR, PARP, IDO, TDO, ALK, ROS, MEK, VEGF, FLT3, AXL, ROR2, EGFR, FGFR, Src/Abl, RTK/Ras, Myc, Raf, PDGF, AKT, c-Kit, erbB, CDK4/CDK6, CDK5, CDK7, CDK9, SMO, CXCR4, HER2, GLS1, EZH2 или Hsp90, или иммуномодулирующими агентами, такими как антагонисты PD-1 или PD-L1, агонисты

ОХ40 или агонисты 4-1ВВ.

В других воплощениях соединение по изобретению можно вводить в комбинации с агентом стандартного лечения, таким как тамоксифен, доцетаксел, паклитаксел, цисплатин, капецитабин, гемцитабин, винорелбин, эксеместан, летрозол, фулвестрант, анастрозол или трастузумаб.

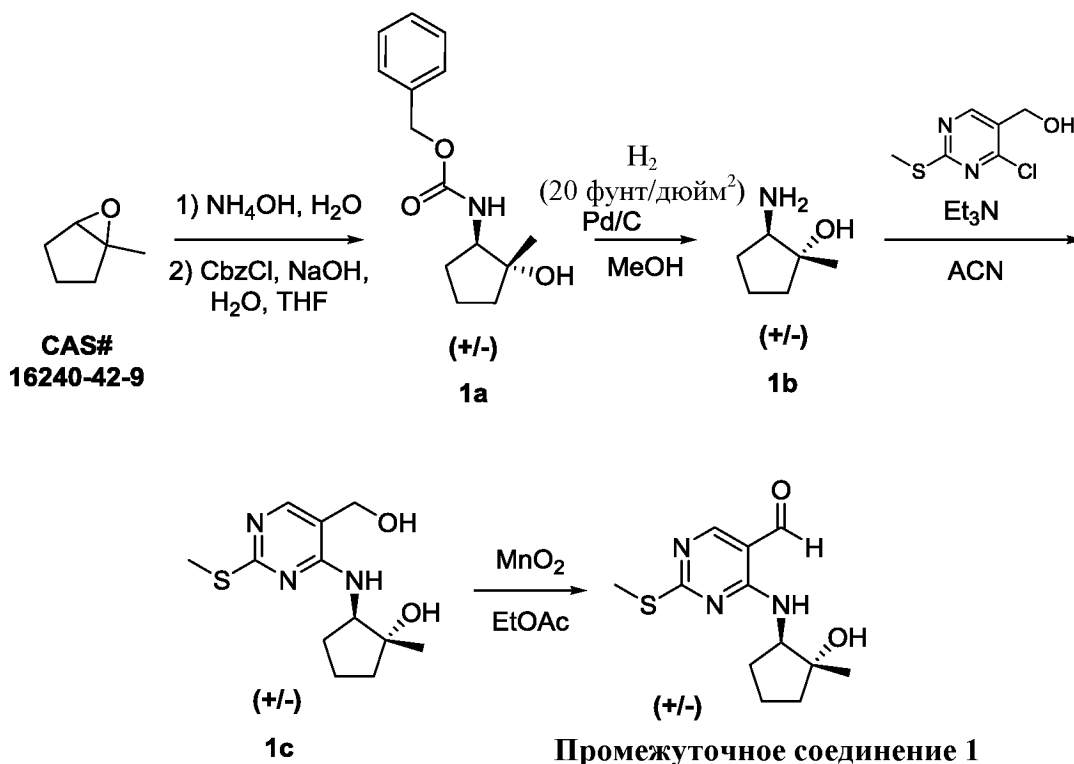
Способы синтеза

Соединения по изобретению получают согласно иллюстративным методикам, приведенным в данном документе, и их модификациям, известным специалистам в данной области техники.

В Примерах использованы следующие сокращения: “Ac” означает ацетил, “AcO” или “OAc” означает ацетокси, “ACN” означает ацетонитрил, “водн.” означает водный, “атм” означает атмосфера(ы), “BOC”, “Boc” или “boc” означает *N*-*трет*-бутоксикарбонил, “Bn” означает бензил, “Bu” означает бутил, “nBu” означает *n*-бутил, “tBu” означает *трет*-бутил, “DBU” означает 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, “Cbz” означает бензилоксикарбонил, “DCM” (CH₂Cl₂) означает метиленхлорид, “de” означает диастереомерный избыток, “DEA” означает диэтиламин, “DIPEA” означает диизопропилэтиламин, “DMA” означает *N,N*-диметилацетамид, “DME” означает 1,2-диметоксиэтан, “DMF” означает *N,N*-диметилформамид, “DMSO” означает диметилсульфоксид, “EDTA” означает этилендиаминтетрауксусная кислота, “ee” означает энантиомерный избыток, “Et” означает этил, “EtOAc” означает этилацетат, “EtOH” означает этанол, “HOAc” или “AcOH” означает уксусная кислота, “i-Pr” или “iPr” означает изопропил, “IPA” означает изопропиловый спирт, “LAH” означает алюмогидрид лития, “LHMDS” означает гексаметилдисилазид лития (бис(триметилсилил)амид лития), “mCPBA” означает *мета*-хлорпероксибензойная кислота, “Me” означает метил, “MeOH” означает метанол, “МС” означает масс-спектрометрия, “MTBE” означает метил-*трет*-бутиловый эфир, “NCS” означает *N*-хлорсукцинимид, “Ph” означает фенил, “TBHP” означает *трет*-бутилгидропероксид, “TFA” означает трифторуксусная кислота, “THF” означает тетрагидрофуран, “СФХ” означает сверхкритическая флюидная хроматография, “ТСХ” означает тонкослойная хроматография, “Rf” означает фактор удерживания, знак “~” означает приблизительно, “t” означает время удерживания, “ч” означает часы, “мин” означает минуты, “экв.” означает эквиваленты, “насыщ.” означает насыщенный.

Получение синтетических промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: (±)-4-{[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид



Раствор 1-метил-6-оксацикло[3.1.0]гексана (CAS# 16240-42-9, 330 г, 3,36 моль) в гидроксиде аммония (28% масс. в воде, 1,5 л) перемешивали при 85°C в течение 24 ч. Раствор концентрировали до коричневой смолы, эту смолу растворяли в воде (2,0 л) и THF (200 мл), и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям гидроксид натрия (287 г, 7,16 моль) и бензилхлорформиат (587 г, 3,44 моль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, затем экстрагировали DCM (1000 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (500 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 10-33% EtOAc в петролейном эфире) с получением желтого твердого вещества (550 г, чистота 77% согласно ЯМР). Это твердое вещество промывали смесью петролейный эфир/EtOAc (3000 мл/100 мл) и смесью петролейный эфир/MTBE (2000 мл/500 мл) с получением (±)-бензил-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-карбамата (**1a**, 239 г, 28%, чистота 90% согласно ЯМР) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 7.37 (t, *J*=3,9 Гц, 5H), 5.16-4.95 (m, 3H), 4.44 (s, 1H), 3.81-3.68 (m, 1H), 2.15-1.99 (m, 1H), 1.59 (br s, 4H), 1.45-1.31 (m, 1H), 1.19-1.11 (m, 3H).

Раствор (±)-бензил-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]карбамата (**1a**, (109 г, 437 ммоль) в MeOH (1000 мл) обрабатывали влажным Pd/C (11 г). Черную суспензию перемешивали при 20°C под давлением водорода (20 фунт/дюйм²) в течение 18 ч. После

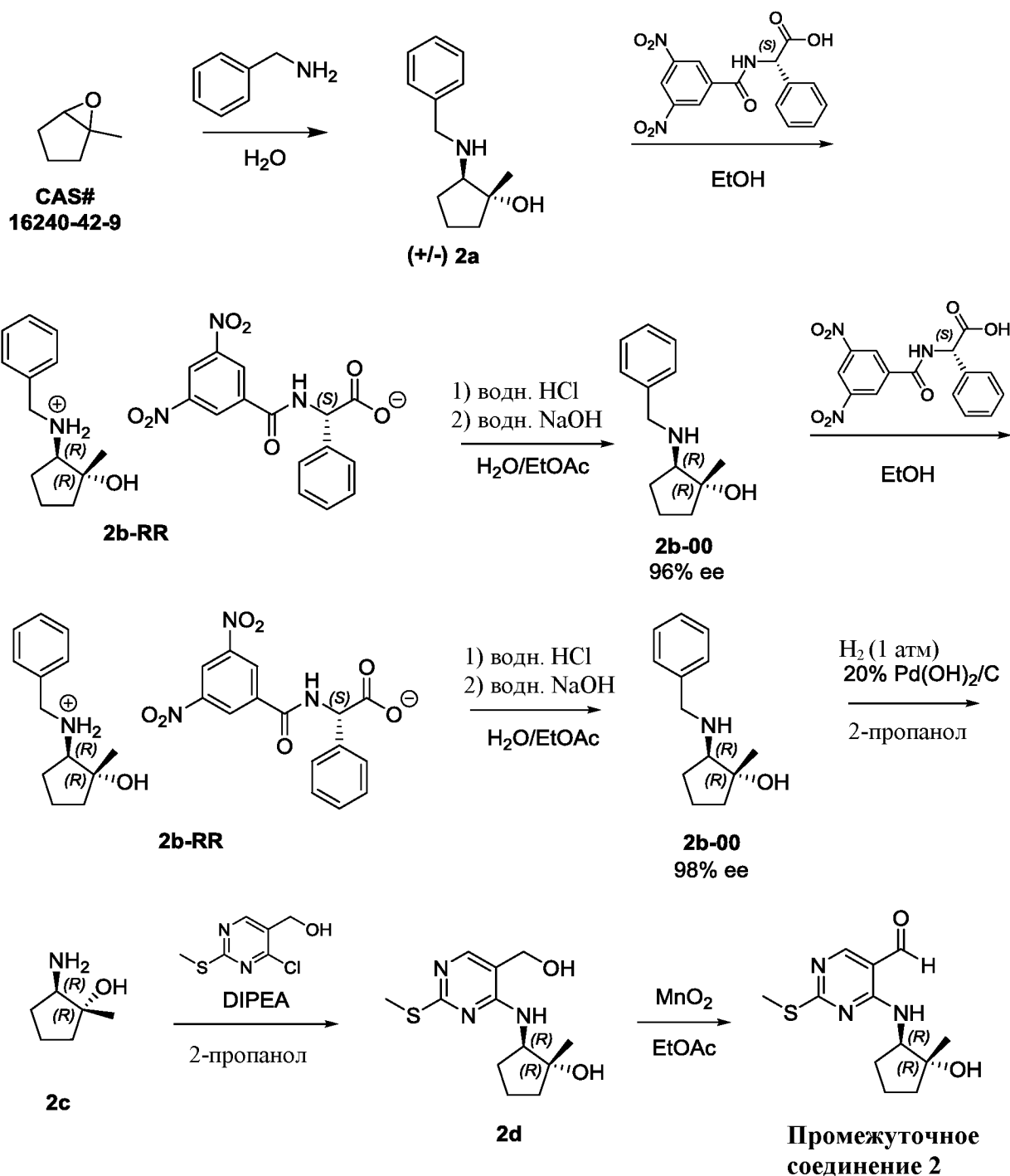
удаления твердого вещества фильтрованием фильтрат концентрировали с получением ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-амино-1-метилциклопентанола (**1b**, 48,0 г, 95%) в виде бледно-желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 2.86 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.60-1.49 (m, 4H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.08 (s, 3H).

Раствор [4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (CAS# 1044145-59-6, 6,6 г, 35 ммоль), ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-амино-1-метилциклопентанола (**1b**, 4,4 г, 46 ммоль) и триэтиламина (14,5 мл, 104 ммоль) в ACN (86 мл) перемешивали в масляной бане при 50°C в течение 16 ч. Реакционный раствор упаривали досуха. К остатку добавляли воду (25 мл), насыщ. водн. раствор NaCl (25 мл) и насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (25 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (200 мл x 3). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Остаток (9,3 г светло-желтой смолы) суспендировали в EtOAc (50 мл), обрабатывая ультразвуком, с получением густой белой суспензии. Эту суспензию нагревали при 60°C при перемешивании. В нагретую суспензию медленно добавляли гептан (примерно 150 мл), затем смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном (30 мл) и сушили с получением ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]амино}-1-метилциклопентанола (**1c**, 6,91 г, 74%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 7.82 (s, 1H), 6.32 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 5.27 (t, $J=5,4$ Гц, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.36 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 4.30 (q, $J=7,7$ Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 4H), 1.52-1.39 (m, 1H), 1.09 (s, 3H). МС: 270 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Диоксид марганца (33,4 г, 384 ммоль) добавляли в суспензию ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]амино}-1-метилциклопентанола (**1c**, 6,9 г, 25,6 ммоль) в EtOAc (384 мл), и эту смесь перемешивали в масляной бане при 50°C в течение 7 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Колбу и осадок на фильтре промывали EtOAc (примерно 300 мл). Объединенные фильтраты снова фильтровали для удаления небольшого количества остаточного черного твердого вещества, затем концентрировали с получением ($\pm$)-4-{[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)-пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 1**, 5,84 г, 85%) в виде не совсем белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9.72 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.39 (ddd, $J=6.5, 8.2, 9.5$ Гц, 1H), 4.15 (br s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.23 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). МС: 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 2: 4-{[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-

амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид



В герметизируемую колбу на 150 мл загружали воду (50,9 мл) и бензиламин (10,9 г, 11,1 мл, 102 ммоль), затем продували азотом в течение 5 мин, после чего добавляли 1-метил-6-оксабицикло[3.1.0]гексан (CAS# 16240-42-9, 10 г, 102 ммоль). Колбу герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 18 ч, при этом наблюдалось образование двухфазной смеси. После охлаждения до комнатной температуры колбу дополнительно охлаждали в бане лед-вода. Добавляли концентрированный водный раствор HCl

(примерно 12 М, 13 мл) до pH 1. Органические примеси экстрагировали EtOAc (150 мл) и отбрасывали. Кислотный водный слой охлаждали в бане лед-вода и доводили до pH 10, используя 5 н. водн. раствор NaOH. Полученную двухфазную смесь экстрагировали EtOAc (250 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали до коричневого масла. Остаточный бензиламин выпаривали в глубоком вакууме (примерно 5 мм рт. ст.) при 80°C в течение нескольких часов до тех пор, пока анализ образца методом ^1H ЯМР не показал только примерно 20 мол.% остаточного бензиламина. Оставшееся масло растирали с гептаном (100 мл), что вызывало образование кристаллов. Эти кристаллы собирали фильтрованием и сушили с получением ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2a**, 13 г, 62%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.36-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 2.86 (dd, J =7.8, 8,5 Гц, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 5H), 1.37-1.27 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

Перемешиваемый с использованием магнитной мешалки раствор ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2a**, 100 г, 487 ммоль) и EtOH (700 мл) в колбе на 1 л нагревали в масляной бане при 80°C в течение 30 мин. В отдельную трехгорлую колбу на 5 л, оснащенную верхнеприводной мешалкой, внутренним термометром и водоохлаждаемым конденсатором, загружали (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)этановую кислоту (CAS#74927-72-3, 84,1 г, 244 ммоль, 0,5 эквив.) и EtOH (1,4 л). Эту колбу также нагревали в масляной бане при 80°C при перемешивании до растворения твердого вещества в течение примерно 15 мин, и перемешивание продолжали в течение еще 30 мин. Горячий раствор амина **2a** из первой колбы вливали с помощью воронки равномерным потоком в течение 1 минуты в горячий, механически перемешиваемый раствор хиральной кислоты во второй колбе. Перенос количественно определяли с использованием EtOH (10 мл). Реакционная смесь оставалась прозрачной в течение примерно 1 минуты, затем начиналось осаждение. Через 5 мин образовалась густая белая суспензия, но она не затрудняла механическое перемешивание. Перемешивание продолжали при 80°C в течение 4 ч, затем нагревание прерывали, и смесь перемешивали с одновременным постепенным охлаждением до комнатной температуры в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (350 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу (10 мм рт. ст., 40°C) в течение 1,5 суток с получением (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)ацетата (1*R*,2*R*)-*N*-бензил-2-гидрокси-2-метилциклопентанаминия (**2b-RR**, 110,22 г, 82%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.64 (d, J =7,0 Гц, 1H), 9.09 (d, J =2,1 Гц, 2H),

8.96 (t, $J=2,1$ Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.43-7.23 (m, 8H), 5.47 (d, $J=7,1$ Гц, 1H), 4.02-3.75 (m, 2H), 2.86 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.66-1.48 (m, 4H), 1.48-1.32 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). МС: 206 $[M+H]^+$ для аминного катиона. Рентгеноструктурный анализ кристаллической структуры этой соли подтвердил абсолютную (1*R*,2*R*) стереохимию на циклопентановом кольце.

Хиральную соль (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)ацетат (1*R*,2*R*)-*N*-бензил-2-гидрокси-2-метилциклопентанаминия (**2b-RR**, 110,22 г, 200,2 ммоль) суспендировали в воде (500 мл) и EtOAc (700 мл) в делительной воронке на 2 л. Добавляли водный раствор HCl (4М, 200 мл, 800 ммоль), и смесь перемешивали в течение примерно 30 секунд. Получили прозрачную двухфазную смесь. Слои разделяли, и органический слой затем промывали водным раствором HCl (0,2 М, 125 мл x 2). Кислотные водные слои объединяли, делили на две порции, и каждую порцию охлаждали в бане лед-вода. Водный раствор NaOH (4 н., 150 мл, 600 ммоль) добавляли в каждую порцию до pH 10. При этом значении pH образовывалась белая суспензия. Две порции объединяли, разбавляли насыщ. водным раствором NaCl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (250 мл x 4). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (1*R*,2*R*)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2b-00**, 41,4 г, 100%, 96% ee). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.36-7.25 (m, 4H), 7.24-7.16 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 2.70 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 1.86 (dt, $J=3,9, 7,8$ Гц, 1H), 1.73 (br s, 1H), 1.62-1.44 (m, 4H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.12 (s, 3H). Хиральная чистота: 96% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AS-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали подвижной фазой CO₂ и 5% диэтиламина в этаноле (20 mM об./об.) в течение 1 мин при скорости потока 3,5 мл/мин, поддерживая давление на выходе 160 бар. Градиент до 50% модификатора в течение 3 мин добавляли для элюирования остатка противоионов. Детектирование осуществляли методом ХИАД(+)МС (масс-спектрометрия с химической ионизацией при атмосферном давлении в режиме регистрации положительных ионов) в диапазоне 100-800 Да (Дальтон) с использованием режима мониторинга одного иона (SIM) при 206 Да. Пик продукта имел время удерживания 1,81 мин. Измерение оптического вращения образца, полученного этим способом, дало $[\alpha]_D^{22}$ -42,6 (c 1,0, MeOH).

Поскольку требовалась более высокая хиральная чистота, классическое разделение повторяли на энантиобогащенном амине: Раствор (1*R*,2*R*)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2b-00**, 41,0 г, 200 ммоль, 96% ee) в EtOH (200 мл) нагревали при 80°C при перемешивании в течение 30 минут. В отдельную трехгорлую колбу на 2 л,

оснащенную верхнеприводной мешалкой, внутренним термометром и водоохлаждаемым конденсатором, загружали (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)этановую кислоту (CAS#74927-72-3, 67 г, 194 ммоль, 0,97 экв.; поскольку амин имел примерно 96% ee) и EtOH (1,3 л). Содержимое этой колбы перемешивали и нагревали при 80°C (внутренняя температура) до растворения твердого вещества (примерно 15 мин), затем в течение еще 30 мин. Горячий раствор амина добавляли в горячий раствор кислоты через воронку непрерывной струей (менее 1 мин), и перенос количественно определяли с использованием EtOH (10 мл). Осаждение начиналось примерно через 1 минуту, и к 5 минуте образовывалась густая белая суспензия, хотя перемешивание не было затруднено. Перемешивание продолжали при 80°C в течение 4 ч, затем нагревание прекращали, и реакционную смесь перемешивали и оставляли постепенно охлаждаться до комнатной температуры в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (350 мл) и сушили (10 мм рт. ст., 40°C) в течение 1,5 суток с получением (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)ацетата (1*R*,2*R*)-*N*-бензил-2-гидрокси-2-метилциклопентанаминия (**2b-RR**, 106 г, 99%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 9.66 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 9.09 (d, *J*=2,1 Гц, 2H), 8.96 (t, *J*=2,1 Гц, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.44-7.22 (m, 8H), 5.48 (d, *J*=7,1 Гц, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.66-2.97 (m, 2H), 2.84 (t, *J*=7,9 Гц, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.64-1.48 (m, 4H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.16 (s, 3H). МС: 206 [M+H]⁺ для аминного катиона.

Перемешиваемую суспензию (2*S*)-[(3,5-динитробензоил)амино](фенил)ацетата (1*R*,2*R*)-*N*-бензил-2-гидрокси-2-метилциклопентанаминия (**2b-RR**, 106 г, 193 ммоль) в воде (500 мл) и EtOAc (700 мл) обрабатывали водн. раствором HCl (4М, 193 мл, 770 ммоль) и перемешивали в течение примерно 30 секунд. Была получена прозрачная двухфазная смесь. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали EtOAc (125 мл x 2). Органические слои отбрасывали. Кислотный водный слой охлаждали в бане лед-вода и подщелачивали до pH 10 водным раствором NaOH (4 н., 289 мл, 6 экв., 1160 ммоль). Полученную белую суспензию разбавляли насыщ. водным раствором NaCl (300 мл) и экстрагировали EtOAc (700 мл x 4). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением (1*R*,2*R*)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2b-00**, 38,5 г, 97%, 98%ee). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.38-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 2.88 (dd, *J*=7.8, 8,4 Гц, 1H), 2.16-2.03 (m, 1H), 1.79-1.57 (m, 4H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.25 (s, 3H). МС: 206 [M+H]⁺. Хиральная чистота: 98% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AS-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали

подвижной фазой CO₂ и 5% диэтиламина в этаноле (20 мМ об./об.) в течение 1 мин при скорости потока 3,5 мл/мин, поддерживая давление на выходе 160 бар. Градиент до 50% модификатора в течение 3 минуты добавляли для элюирования остатка противоионов. Детектирование осуществляли методом ХИАД(+)МС в диапазоне 100-800 Да с использованием режима мониторинга одного иона (SIM) при 206 Да. Пик продукта имел время удерживания 1,82 мин. Оптическое вращение этой партии не определяли.

В заполненную азотом трехгорлую колбу на 3 л добавляли 20%-Pd(OH)₂/C (Aldrich 212911-10G, Lot #SHBC7570V, 3,85 г) и 2-пропанол (260 мл). Добавляли раствор (1*R*,2*R*)-2-(бензиламино)-1-метилциклопентанола (**2b-00**, 38,5 г, 188 ммоль, 98% ee) в 2-пропанол (1300 мл). Перенос количественно определяли с использованием 2-пропанола (30 мл). Раствор продували газом водородом в течение примерно 2 минут и затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (три баллона) в течение 16 ч. Баллоны перезаполняли водородом, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 6 ч, и в этот момент ¹H ЯМР аликвоты показал, что реакция завершена. Реакционную смесь продували азотом, и катализатор удаляли фильтрованием через фильтр из Celite®. Колбу и осадок на фильтре промывали 2-пропанолом (500 мл). Небольшую аликвоту объединенного фильтрата упаривали для анализа. Остальной фильтрат концентрировали при пониженном давлении (примерно 10 мм рт. ст., 20°C) до примерно 350 мл, и неочищенный (1*R*,2*R*)-2-амино-1-метилциклопентанол (**2c**) использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 3.03 (t, *J*=7,4 Гц, 1H), 2.19-2.01 (m, 1H), 1.83-1.58 (m, 4H), 1.42 (s, 3H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.22 (s, 3H). МС: 116 [M+H]⁺. Хиральный СФХ анализ: 96% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке ChiroSil RCA (+), 4,6 x 150 мм, 5 мкм, которую нагревали до 40°C и элюировали подвижной фазой 20% ACN, 60% муравьиной кислоты в MeOH (1% об./об.), 20% формиата аммония в MeOH (20 мМ масс./об.) при скорости потока 1,5 мл/мин. Детектирование выполняли методом ЭРИ (+) МС (масс-спектрометрия с электрораспылительной ионизацией в режиме регистрации положительных ионов) в диапазоне 100-650 Да в режиме мониторинга одного иона (SIM) при 116 Да. Пик продукта имел время удерживания 2,09 мин. Измерение оптического вращения предыдущей партии, полученной этим способом, дало [α]_D²² -37,7 (с 0,3, MeOH).

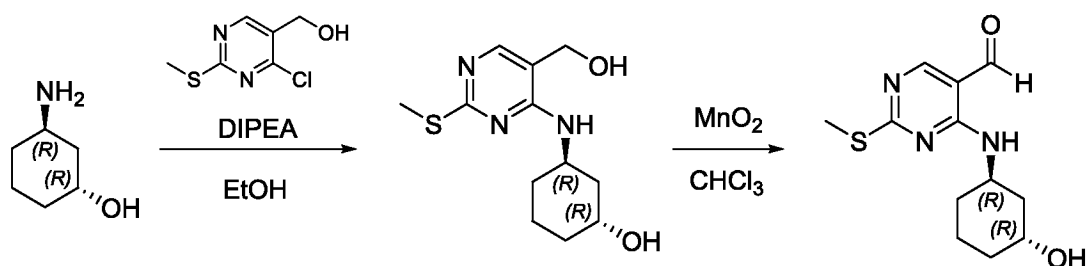
В неочищенный раствор (1*R*,2*R*)-2-амино-1-метилциклопентанола (**2c**, 188 ммоль теоретические) в 2-пропанол (примерно 350 мл) добавляли твердый [4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанол (CAS# 1044145-59-6, 34,8 г, 182 ммоль) и

DIPEA (95,3 мл, 547 ммоль). Эту смесь дегазировали азотом и перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 15 мин, затем при 80°C в течение 40 ч. Летучие вещества удаляли, и остаточное масло (95 г) распределяли между EtOAc (800 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (250 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением масла (75 г). Это масло растворяли в EtOAc (200 мл), и прозрачный раствор нагревали при 60°C. Через 5 минут после начала нагревания наблюдалось белое твердое вещество. При 60°C в суспензию медленно добавляли гептан (400 мл), и перемешивание продолжали при 60°C в течение 15 мин. Суспензию охлаждали до комнатной температуры и затем охлаждали в бане лед-вода в течение 15 мин. Полученный осадок собирали фильтрованием и сушили с получением (1*R*,2*R*)-2-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]амино}-1-метилциклопентанола (**2d**, 47,8 г, 97%, 98% ee). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.76 (s, 1H), 6.01 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.26 (ddd, *J*=5.7, 8.2, 10,5 Гц, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.21 (ddd, *J*=3.5, 8.2, 12,1 Гц, 1H), 1.97 (dt, *J*=3.5, 7,7 Гц, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 2H), 1.11 (s, 3H). МС: 270 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² +37,7 (с 1,0, MeOH). Хиральная чистота: 98% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak IC-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали подвижной фазой CO₂ и 30% аммиака в метаноле (20 mM об./об.) при скорости потока 4,0 мл/мин, поддерживая давление на выходе 160 бар. Пик продукта имел время удерживания 1,85 мин.

В 3-хгорлую колбу на 2 л, оснащенную механической мешалкой и дефлегматором, добавляли твердый диоксид марганца (10 мкм меш, химически чистый, 278 г, 2660 ммоль), EtOAc (1,2 л, 0,14 М) и твердый (1*R*,2*R*)-2-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]амино}-1-метилциклопентанол (**2d**, 47,7 г, 177 ммоль). Эту смесь перемешивали в атмосфере азота и нагревали в масляной бане при 50°C в течение 4 ч. Снова добавляли диоксид марганца (80 г); перемешивание и нагревание продолжали в течение еще 16 ч до завершения реакции согласно ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия). Твердое вещество удаляли фильтрованием, и колбу и осадок на фильтре промывали EtOAc (1 л). Объединенные фильтраты снова фильтровали до полного удаления следов нерастворимых веществ и затем упаривали с получением 4-{[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)-пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 2**, 43,8 г, 93%, >98% ee) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 9.73 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.35

(s, 1H), 4.39 (ddd, $J=6.5, 8.2, 9.6$ Гц, 1H), 4.16 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.33-2.22 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.89-1.68 (m, 3H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.17 (s, 3H). МС: 268 $[M+H]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} +12,7$ (c 1,0, $CHCl_3$). Хиральная чистота: >98% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak IC-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали подвижной фазой CO_2 и 30% аммиака в метаноле (20 mM об./об.) при скорости потока 4,0 мл/мин, поддерживая давление на выходе 160 бар. Пик продукта имел время удерживания 2,83 мин.

Промежуточное соединение 3: 4-{[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид

**3a****Промежуточное соединение 3**

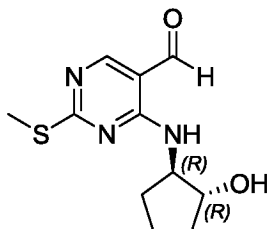
Раствор [4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (CAS# 1044145-59-6, 3,5 г, 18,4 ммоль), (1*R*,3*R*)-3-аминоциклогексанола (3,34 г, 22,0 ммоль) [Brocklehurst, С.Е.; Laumen, К.; La Vecchia, L.; Shaw, D.; Vögtle, M. *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 294. $[\alpha]_D^{22} -4,9$ (c 1,2, MeOH)] и DIPEA (11,9 г, 16,3 мл) в EtOH (40 мл) перемешивали при 85°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между водой и DCM. Органические фазы концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-30% MeOH в DCM) с получением (1*R*,3*R*)-3-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-ил]амино}циклогексанола (**3a**, 4,80 г, 97%) в виде желтой пены. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.62-7.47 (m, 1H), 6.05 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4.58-4.31 (m, 3H), 4.02 (br d, $J=3,0$ Гц, 1H), 2.54-2.34 (m, 3H), 1.88-1.71 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 3H), 1.43 (br s, 1H). МС: 270 $[M+H]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} +0,14$ (c 2,8, MeOH). Хиральная чистота: >95% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, которую нагревали до 40°C и элюировали подвижной фазой CO_2 и градиентом от 5 до 40% EtOH (0,05% DEA) в течение 5,5 мин, при скорости потока 2,5 мл/мин. Подачу при 40% EtOH (0,05% DEA) продолжали в течение 3 мин для элюирования всех остаточных противоионов. Пик продукта имел время удерживания 3,79 мин.

Суспензию (1*R*,3*R*)-3-{[5-(гидроксиметил)-2-(метилсульфанил)пиримидин-4-

ил]амино}циклогексанола (**3a**, 4,80 г, 17,8 ммоль) и диоксида марганца (15,5 г, 178 ммоль) в хлороформе (70 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтровали, колбу и осадок на фильтре промывали EtOAc (100 мл) и THF (100 мл), и объединенные фильтраты концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-40% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-{[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида

(**Промежуточное соединение 3**, 3,70 г, 80%) в виде желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9.69 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 4.75-4.49 (m, 1H), 4.27-4.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 2H), 1.87-1.56 (m, 6H). МС: 268 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +2,8$ (c 1,4, MeOH). Хиральная чистота: 96%. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3, 4,6 x 150 мм, 3 мкм, которую нагревали до 40°C и элюировали подвижной фазой CO_2 и градиентом от 5 до 40% EtOH (0,05% DEA) в течение 5,5 мин при скорости потока 2,5 мл/мин. Подачу при 40% EtOH (0,05% DEA) продолжали в течение 3 мин для элюирования всех остаточных противоионов. Пик продукта имел время удерживания 4,42 мин.

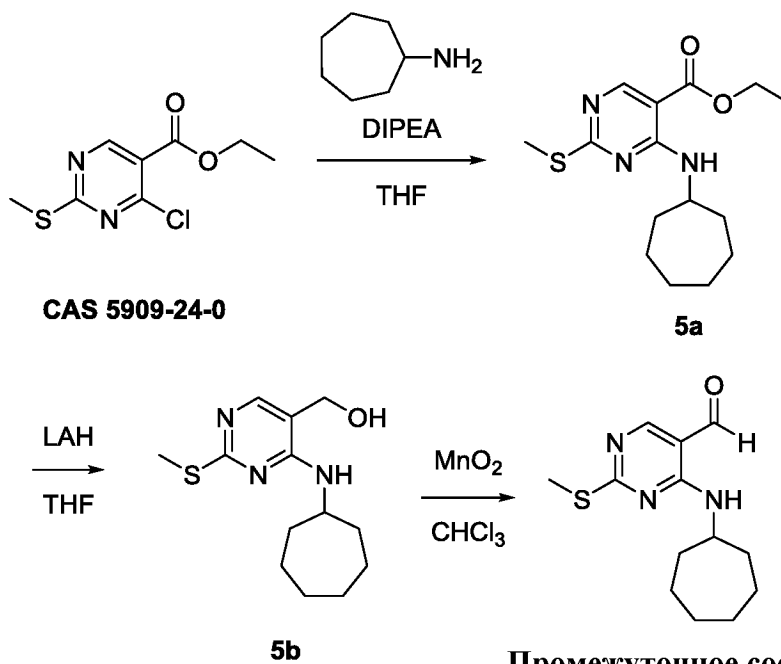
Промежуточное соединение 4: 4-{[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 4

Способом, аналогичным способу получения **Промежуточного соединения 3**, с использованием гидрохлорида (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентанола (CAS# 68327-11-7) был получен 4-{[(1*R*,2*R*)-2-гидроксициклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 4**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9.70 (s, 1H); 8.72-8.62 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.97 (s, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93-1.60 (m, 4H). МС: 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 5: 4-(циклопептиламино)-2-(метилсульфанил)-пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 5

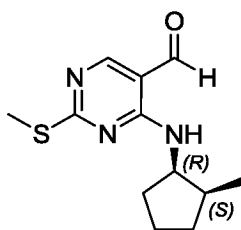
Суспензию этил-4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилата (CAS# 5909-24-0, 16 г, 68,7 ммоль), циклогептиламина (9,34 г, 82,5 ммоль) и DIPEA (17,8 г, 138 ммоль) в THF (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворители выпаривали, остаток растворяли в воде (150 мл), и раствор экстрагировали EtOAc (150 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водным раствором NaCl (150 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением этил-4-(циклогептиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилата (**5a**, 21 г, 99%) в виде желтого масла. МС: 310 [M+H]⁺.

Охлажденный (5°C) раствор этил-4-(циклогептиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилата (**5a**, 21 г, 67,9 ммоль) в THF (200 мл) обрабатывали LAH (2,5M раствор в THF, 81,4 мл, 204 ммоль) порциями в течение 1,5 ч. Полученную суспензию перемешивали при температуре от 5 до 10°C в течение еще часа, затем при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь слегка охлаждали (15°C), затем добавляли по каплям воду (10 мл) и 2 н. NaOH (10 мл), чтобы погасить остаточный LAH. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре суспензию фильтровали, и колбу и осадок на фильтре промывали THF (300 мл x 4). Объединенные фильтраты концентрировали для удаления большей части растворителя. Остаток распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (250 мл x 2). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт подвергали перекристаллизации из смеси петролейный эфир/EtOAc (200 мл/50 мл) с получением [4-(циклогептиламино)-2-

(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (**5b**, 13,6 г, 75%) в виде белого твердого вещества. МС: 268 $[M+H]^+$.

Диоксид марганца (43,3 г, 860 ммоль) добавляли в раствор [4-(циклогептиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (**5b**, 13,6 г, 50 ммоль) в хлороформе (200 мл), и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Колбу и осадок на фильтре промывали DCM (150 мл x 4). Объединенные фильтраты снова фильтровали для удаления следовых количеств твердого вещества и концентрировали с получением 4-(циклогептиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 5**, 12,9 г, 98%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9.68 (s, 1H), 8.63 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.36-4.32 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 10H). МС: 266 $[M+H]^+$.

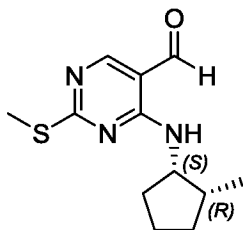
Промежуточное соединение 6: 4-{[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 6

Способом, аналогичным способу получения **Промежуточного соединения 5**, с использованием (1*R*,2*S*)-2-метилциклопентанамина [Wiehl, W.; Frahm, A. W. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2668] был получен 4-{[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид (**Промежуточное соединение 6**). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 9.70 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.95-1.77 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.8$, 3H). МС: 252 $[M+H]^+$.

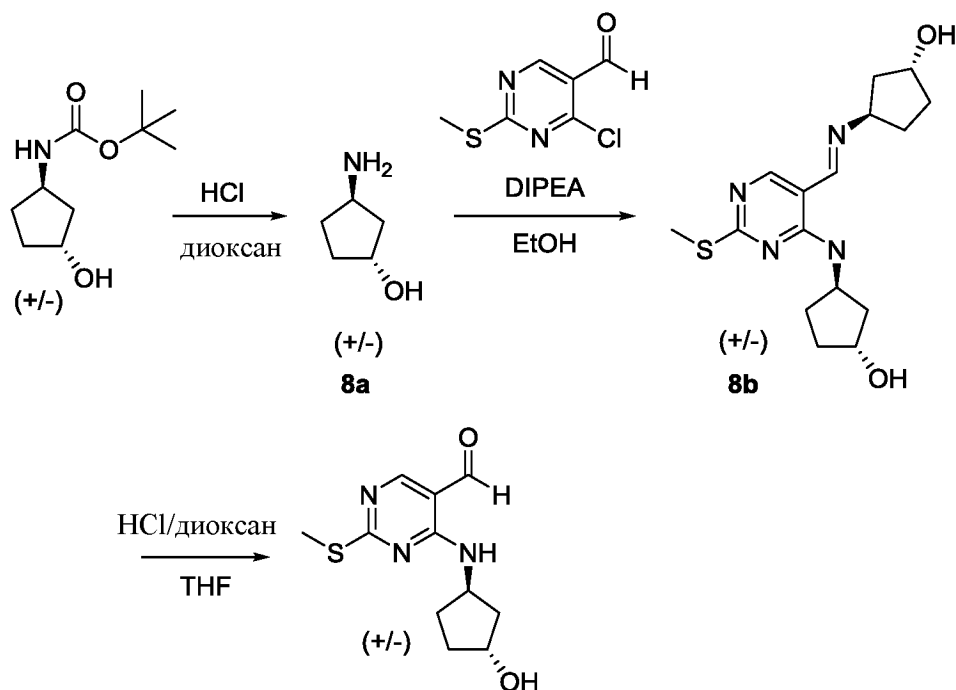
Промежуточное соединение 7: 4-{[(1*S*,2*R*)-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 7

Способом, аналогичным способу получения **Промежуточного соединения 5**, с использованием (1*S*,2*R*)-2-метилциклопентанамина [Wiehl, W.; Frahm, A. W. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 2668] был получен 4-([(1*S*,2*R*)-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)-пиримидин-5-карбальдегид (**Промежуточное соединение 7**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 9.68 (s, 1H), 8.73-8.59 (m., 1H), 8.27 (s, 1H), 4.67-4.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.63 (s, 2H), 1.45-1.34 (m, 1H), 0.91 (d, $J=7.0$, 3H). МС: 252 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 8: ($\pm$)-4-([(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)-пиримидин-5-карбальдегид



Промежуточное соединение 8

В охлажденный (0°C) раствор *трет*-бутилового эфира ($\pm$)-*транс*-(3-гидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты (2,03 г, 10,1 ммоль) [Kulagowski, J.J. et al. *J. Med. Chem.* **2012** *55*, 5901] в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли HCl (4,0 М раствор в 1,4-диоксане, 20 мл, 80 ммоль), и эту смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворители выпаривали, остаток растворяли в DCM (50 мл),

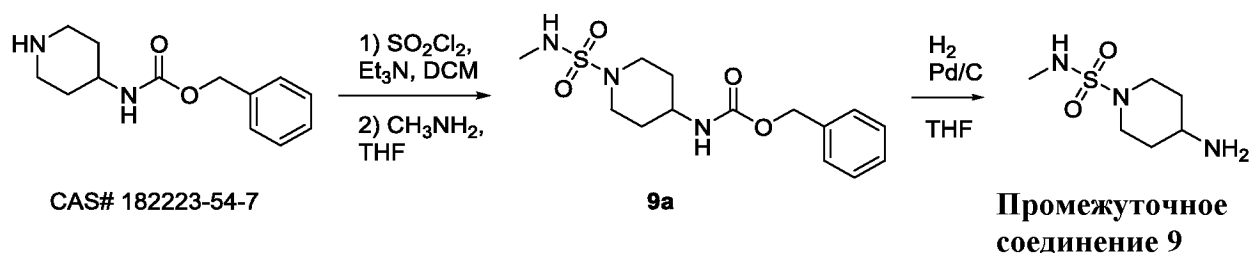
и добавляли раствор NaOH (502,2 мг, 12,6 ммоль) в воде (1,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь сушили над смесью безводного карбоната натрия и безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали с получением ($\pm$)-*транс*-(3-гидрокси-циклопентил амина (**8a**, 0,68 г, 67%) в виде жидкости янтарного цвета, которую использовали без дополнительной очистки в следующей реакции. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 4.29 (br s, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.35 (quin, J =6,4 Гц, 1H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.64 (ddd, J =3.4, 6.9, 13,0 Гц, 1H), 1.54 (br s, 2H), 1.41-1.32 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 1H).

Раствор 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (613,7 мг, 3,25 ммоль) [Zheng, K.; Мин Park, C.; Iqbal, S. Hernandez, P.; Park, H.; LoGrasso, P.V.; Feng, Y. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, 6, 413], ($\pm$)-*транс*-(3-гидрокси-циклопентиламина (**8a**, 0,68 г, 6,7 ммоль) и DIPEA (3,0 мл, 17 ммоль) в EtOH (32,5 мл) нагревали в масляной бане при 70°C в течение 18 ч. Растворители выпаривали, и остаток распределяли между насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (50 мл) и EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Коричневый смолистый остаток растворяли в ACN (20 мл), что вызывало образование осадка. Суспензию концентрировали досуха с получением неочищенного иминного диаддукта (**8b**, 0,90 г, 82%) в виде темно-желтого твердого вещества, с незначительным количеством примесей. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 9.96 (d, J =6,8 Гц, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.60 (d, J =3,9 Гц, 1H), 4.58 (d, J =3,9 Гц, 1H), 4.51 (sxt, J =6,8 Гц, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 3.88 (quin, J =6,0 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 5H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.63-1.45 (m, 4H), 1.38 (tdd, J =6.2, 8.7, 12,7 Гц, 1H).

Неочищенный иминный диаддукт (**8b**, 0,90 г) растворяли в THF (20 мл) и обрабатывали HCl (4,0М раствор в 1,4-диоксане, 4,1 мл, 16,4 ммоль). При контакте с кислотой немедленно образовывался слегка окрашенный осадок, затрудняющий перемешивание. Снова добавляли THF (10 мл), и смесь вручную встряхивали и обрабатывали ультразвуком до восстановления нормального перемешивания, затем перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл). При перемешивании добавляли по каплям насыщ. водн. раствор NaHCO₃ (30 мл), что вызывало умеренное газовыделение. Слои полученного прозрачного двухфазного раствора разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением ($\pm$)-4-{[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида

(Промежуточное соединение 8, 659,9 мг, 74% в расчете на 4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид) в виде коричневого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.74 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.59 (d, $J=3,8$ Гц, 1H), 4.28-4.19 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.04-1.88 (m, 2H), 1.66 (ddd, $J=5.9, 7.8, 13,4$ Гц, 1H), 1.58-1.41 (m, 2H). МС: 254 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 9: 4-амино-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамид



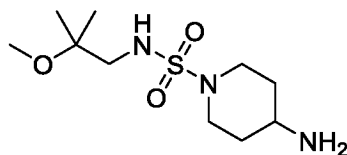
Раствор бензил-4-пиперидинилкарбамата (CAS# 182223-54-7, 7,0 г, 27 ммоль) и триэтиламина (3,27 г, 32,3 ммоль) в DCM (80 мл) добавляли к охлажденному (0°C) раствору сульфурилхлорида (3,99 г, 29,6 ммоль) в DCM (70 мл) достаточно медленно, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже 10°C. Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, затем добавляли по каплям раствор метиламина (2,0М в THF, 26,9 мл, 53,8 ммоль) и триэтиламин (15 мл, 108 ммоль) в DCM (50 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Поскольку анализ методом ЖХ-МС показал присутствие остаточного хлорсульфонильного промежуточного соединения, раствор охлаждали до 0°C и снова добавляли метиламин (2,0М в THF, 40 мл, 80 ммоль). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего методом ЖХ-МС хлорсульфонильное промежуточное соединение не было обнаружено. Реакционную смесь распределяли между водой (100 мл) и DCM (150 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50-80% EtOAc в петролейном эфире) с получением бензил-[1-(метилсульфамоил)пиперидин-4-ил]карбамата (**9a**, 4,0 г, 90%-ная чистота, 45%-ный выход) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.42-7.31 (m, 5H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.73 (d, $J=6,5$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J=4,9$ Гц, 1H), 3.67 (d, $J=12,3$ Гц, 3H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.72 (d, $J=5,3$ Гц, 3H), 2.03 (d, $J=11,3$ Гц, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H). МС: 350 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Суспензию бензил-[1-(метилсульфамоил)пиперидин-4-ил]карбамата (**9a**, 4,0 г, 12 ммоль) и Pd/C(50% H_2O , 2 г) в THF (100 мл) дезоксигенировали и продували водородом (3

цикла), затем перемешивали в атмосфере водорода из баллона при комнатной температуре в течение 4 ч. Суспензию фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (2,3 г, 85%-ная чистота, 100%-ный выход) в виде белого твердого вещества.

Многочисленные партии, полученные этим способом, объединяли с получением 45 г неочищенного продукта, который затем подвергали перекристаллизации из горячего DCM с получением чистого 4-амино-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамида (**Промежуточное соединение 9**, 40 г, 89%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 3.45-3.37 (m, 2H), 2.75-2.59 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.78-1.67 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 2H). МС: 194 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

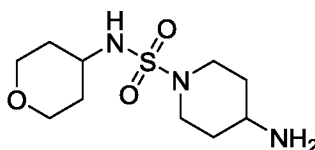
Промежуточное соединение 10: 4-амино-*N*-(2-метокси-2-метилпропил)пиперидин-1-сульфонамид



Промежуточное соединение 10

Способом, описанным для получения **Промежуточного соединения 9**, с использованием 2-метокси-2-метилпропан-1-амина был синтезирован 4-амино-*N*-(2-метокси-2-метилпропил)пиперидин-1-сульфонамид (**Промежуточное соединение 10**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 4.54-4.42 (m, 1H), 3.67 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.01 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 2.88-2.76 (m, 3H), 1.89 (d, $J=10,5$ Гц, 2H), 1.39 (d, $J=9,3$ Гц, 2H), 1.21 (s, 6H)

Промежуточное соединение 11: 4-амино-*N*-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-пиперидин-1-сульфонамид



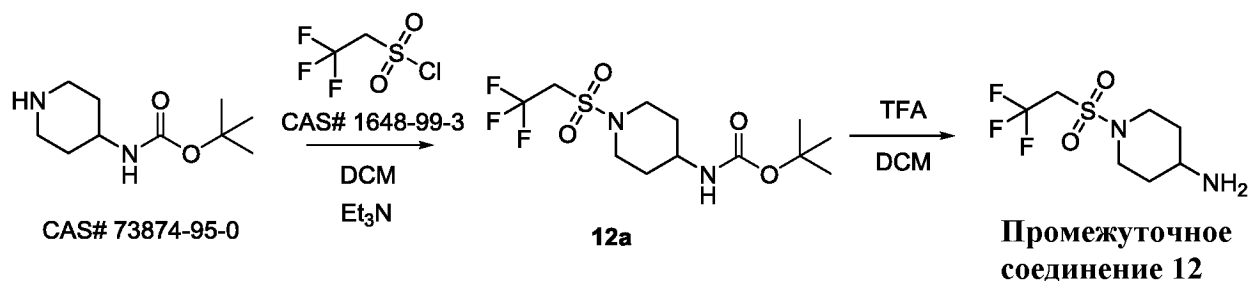
Промежуточное соединение 11

Способом, описанным для **Промежуточного соединения 9**, с использованием 4-аминотетрагидропирана был синтезирован 4-амино-*N*-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-1-сульфонамид (**Промежуточное соединение 11**). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 4.24-4.13 (m, 1H), 3.95 (td, $J=3,6, 11,7$ Гц, 2H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.67 (d, $J=12,5$ Гц, 2H), 3.43 (dt, $J=2,3, 11,7$ Гц, 3H), 2.89-2.77 (m, 3H), 2.02-1.86 (m, 5H), 1.59-1.48 (m, 2H), 1.46-1.38 (m, 3H)

Другие 4-амино-*N*-алкил-пиперидин-1-сульфонамиды синтезировали способом, описанным для **Промежуточного соединения 9**, и использовали неочищенными, без

очистки или определения характеристик, в получении соединений Примеров, указанных в Таблице 1.

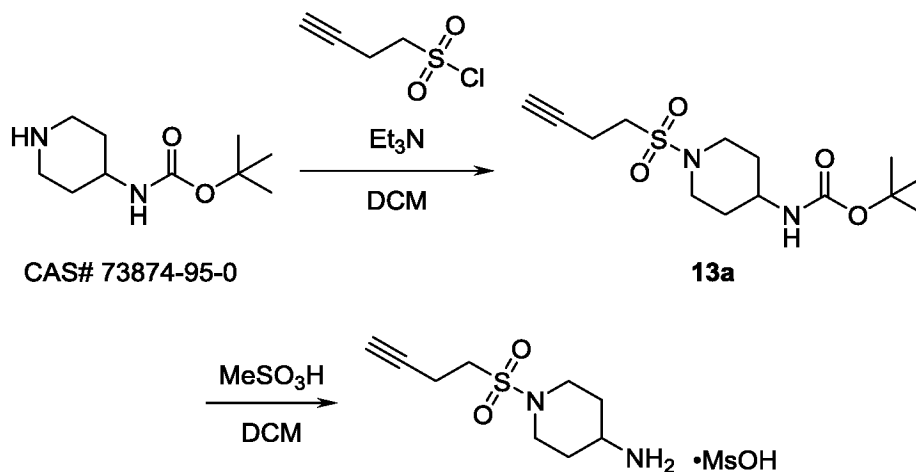
Промежуточное соединение 12: 1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-амин трифторацетат



В охлажденный в ледяной бане раствор 4-(N-Вос-амино)пиперидина (300 мг, 1,5 ммоль) и триэтиламина (303 мг, 3 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтансульфонилхлорид (301 мг, 1,65 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный осадок собирали фильтрованием и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-{1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}карбамата (**12a**, 300 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 4.47 (q, J =10,2 Гц, 2H), 3.63-3.51 (m, 2H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.01-2.83 (m, 2H), 1.80 (d, J =10,5 Гц, 2H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли в раствор *трет*-бутил-{1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}карбамата (**12a**, 300 мг, 0,87 ммоль) в DCM (10 мл), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Летучие вещества выпаривали, и остаток сушили под вакуумом с получением 1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-амин в форме TFA-соли (**Промежуточное соединение 12**, 300 мг, 74%) в виде белой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.05 (br s, 3H), 4.65-4.35 (m, 2H), 3.70 (d, J =12,8 Гц, 2H), 3.20 (d, J =4,8 Гц, 1H), 2.95 (t, J =11,7 Гц, 2H), 1.98 (d, J =10,5 Гц, 2H), 1.66-1.38 (m, 2H).

Промежуточное соединение 13: 1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-амин метансульфонат



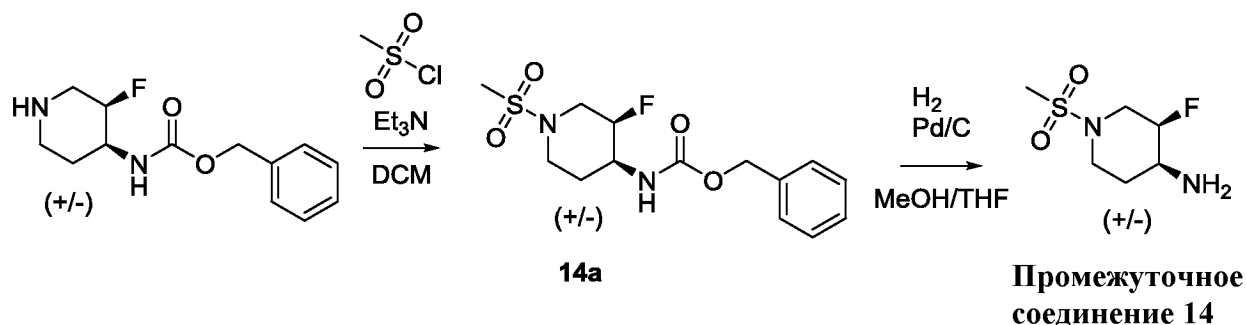
Промежуточное соединение 13

Раствор бут-3-ин-1-сульфонилхлорида (653 мг, 4,3 ммоль) в DCM (36 мл) в атмосфере азота охлаждали в бане ацетон/сухой лед. Твердый 4-(N-Вос-амино)пиперидин (714 мг, 3,6 ммоль) частично растворяли в DCM (8 мл) и добавляли шприцем. Добавляли по каплям триэтиламин (646 мкл, 4,6 ммоль) в течение 1 минуты. Смесь перемешивали в охлаждающей бане в атмосфере азота в течение 30 минут. Все еще охлаждая, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и деионизированной водой (10 мл). Смесь экстрагировали DCM (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением *трет*-бутил-(1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (**13a**, 1,08 г, 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.45 (br s, 1H), 3.76 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 3.66-3.48 (m, 1H), 3.17-3.08 (m, 2H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.70 (dt, *J*=2.7, 7,6 Гц, 2H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.03 (dd, *J*=2.9, 13,1 Гц, 2H), 1.54-1.35 (m, 11H).

В раствор *трет*-бутил-(1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)карбамата (**13a**, 253 мг, 0,8 ммоль) в DCM (8 мл) добавляли метансульфоновую кислоту (318 мкл, 4,8 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Летучие вещества выпаривали, и остаток суспендировали в диэтиловом эфире (15 мл). Эфир декантировали, и твердое вещество сушили в глубоком вакууме при комнатной температуре с получением 1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-аминметансульфоната (**Промежуточное соединение 13**, 248 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.90 (br s, 3H), 3.65 (d, *J*=12,7 Гц, 2H), 3.27 (t, *J*=7,5 Гц, 2H), 2.93 (t, *J*=11,4 Гц, 2H), 2.57 (dt, *J*=2.6, 7,5 Гц, 2H), 2.36 (s, 5H), 1.96 (d, *J*=10,5 Гц, 2H), 1.51 (dq, *J*=3.9, 12,0 Гц, 2H). МС: 217 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14: (+/-)-*цис*-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-

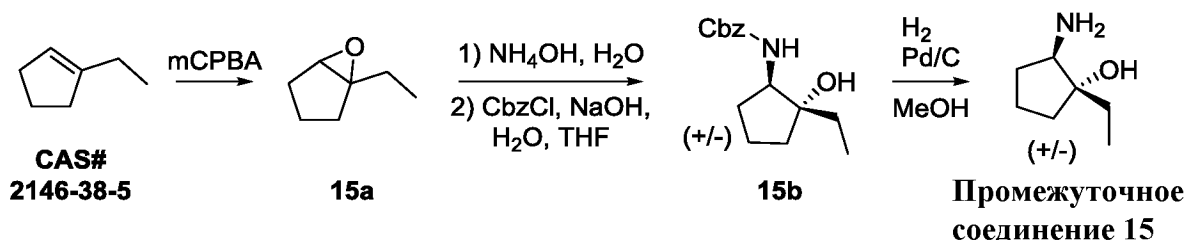
4-амин



Рацемический бензиловый эфир *цис*-(3-фтор-пиперидин-4-ил)-карбаминовой кислоты [Array Biopharma Inc. Patent: Triazolopyridine Compounds as PIM Kinase Inhibitors, WO2010/22081 A1, 2010] сульфонилировали способом, описанным для **Промежуточного соединения 12**, и защитную группу удаляли способом, описанным для **Промежуточного соединения 9**, с получением (+/-)-*цис*-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-амин (**Промежуточное соединение 14**) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ = м.д. 4.66 (d, $J=48,4$ Гц, 1H), 4.01-3.94 (m, 1H), 3.78-3.74 (m, 1H), 3.00 (dd, $J=36,9, 14,0$ Гц, 1H), 2.98-2.91 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.82 (t, $J=8$ Гц, 1H), 1.79-1.73 (m, 2H). МС: 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Другие алкил- и арил-замещенные сульфонилпиперидин-4-амины были синтезированы способами, описанным для **Промежуточного соединения 9**, **Промежуточного соединения 12** или **Промежуточного соединения 13**, и были использованы неочищенными, без очистки или определения характеристик, в получении соединений Примеров, указанных в Таблице 1.

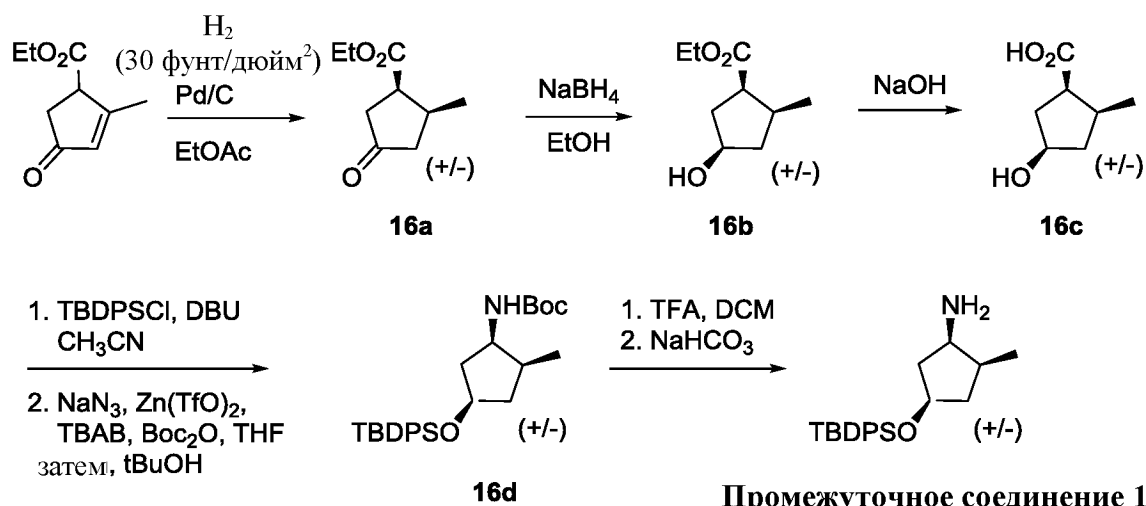
Промежуточное соединение 15: ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-амино-1-этилциклопентан-1-ол



В результате эпексидирования 1-этилциклопентена (CAS#2146-38-5) с последующим раскрытием кольца и удалением защитной группы Cbz способом, описанным для **Промежуточного соединения 1**, получили ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-амино-1-этилциклопентан-1-ол (**Промежуточное соединение 15**) в виде желтой смолы. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 2.86 (dd, $J=3,5, 6,3$ Гц, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.20 (ddd, $J=3,9, 7,2, 13,1$ Гц, 1H), 0.87 (t, $J=7,5$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 15 было дополнительно обработано способом, описанным для **Промежуточного соединения 2**, и **Способом А** с получением соединений **Примеров 194 и 195**, которые представлены в Таблице 1.

Промежуточное соединение 16: $(\pm)$ -(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)-окси)-2-метилциклопентан-1-амин



В раствор этил-2-метил-4-оксоциклопент-2-ен-1-карбоксилата [Dolby, L. J. et al. *J. Org. Chem.* **1968**, 33(12), 4508] (24,0 г, 119 ммоль) в EtOAc (500 мл) добавляли 10% масс. Pd/C (6,0 г). Газ водород барботировали через эту смесь в течение примерно 5 минут, затем смесь перемешивали под давлением водорода 30 фунт/дюйм² в течение 48 ч. Источник водорода удаляли, и смесь продували азотом в течение 5 минут. Pd/C отфильтровывали, используя фильтр из Celite®, который промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали с получением 24 г желтого масла. Это неочищенное масло очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 10/1 до 3/1) с получением $(\pm)$ -этил-(1*R**,2*S**)-2-метил-4-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**16a**, 19,3 г, 80%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.16-4.09 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.63 (td, *J*=7.4, 14.6 Гц, 1H), 2.58-2.49 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 1H), 1.22 (t, *J*=7.2 Гц, 3H), 1.00 (d, *J*=7.0 Гц, 3H).

Раствор $(\pm)$ -этил-(1*R**,2*S**)-2-метил-4-оксоциклопентан-1-карбоксилата (**16a**, 10 г, 59 ммоль) в этаноле (300 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Добавляли борогидрид натрия (1,11 г, 29,4 ммоль) небольшими порциями. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили медленным добавлением насыщ. водн. раствора хлорида аммония (50 мл) с последующим добавлением воды (50 мл) для растворения всего твердого вещества. Этанол удаляли при пониженном давлении, и водный остаток экстрагировали МТВЕ (2 x 300 мл). Объединенные органические фазы

промывали насыщ. водн. раствором NaCl (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (±)-этил-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-гидрокси-2-метилциклопентан-1-карбоксилата (**16b**, 9,9 г, 97%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.24-4.16 (m, 1H), 4.14-4.03 (m, 2H), 3.57 (br s, 1H), 2.74 (dt, *J*=3.8, 7,4 Гц, 1H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.89 (td, *J*=3.6, 14,2 Гц, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H), 0.95 (d, *J*=6,8 Гц, 3H).

Смесь (±)-этил-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-гидрокси-2-метилциклопентан-1-карбоксилата (**16b**, 9,9 г, 57 ммоль) в водном растворе NaOH (115 мл 1М раствора, 115 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли МТВЕ (100 мл), и слои разделяли. Водный слой охлаждали до 0°C и подкисляли до pH 1 медленным добавлением водного раствора HCl (5 н.). Водную суспензию экстрагировали EtOAc (4 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением (±)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-гидрокси-2-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (**16c**, 7,9 г, 95%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 12.01 (br s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.02 (t, *J*=6,9 Гц, 1H), 2.67 (q, *J*=7,9 Гц, 1H), 2.19 (td, *J*=7.1, 14,1 Гц, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H), 1.81-1.67 (m, 1H), 1.28-1.15 (m, 1H), 0.93 (d, *J*=6,3 Гц, 3H).

Раствор (±)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-гидрокси-2-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (**16c**, 7,9 г, 55 ммоль), *трет*-бутил(хлор)дифенилсилана (TBDPSCl, 15,8 г, 57,5 ммоль) и DBU (10 г, 66 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и распределяли между DCM и насыщ. водн. раствором хлорида аммония. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя от 100% DCM до смеси DCM/MeOH 20/1) с получением (±)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (18 г, 85%) в виде содержащего примеси желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

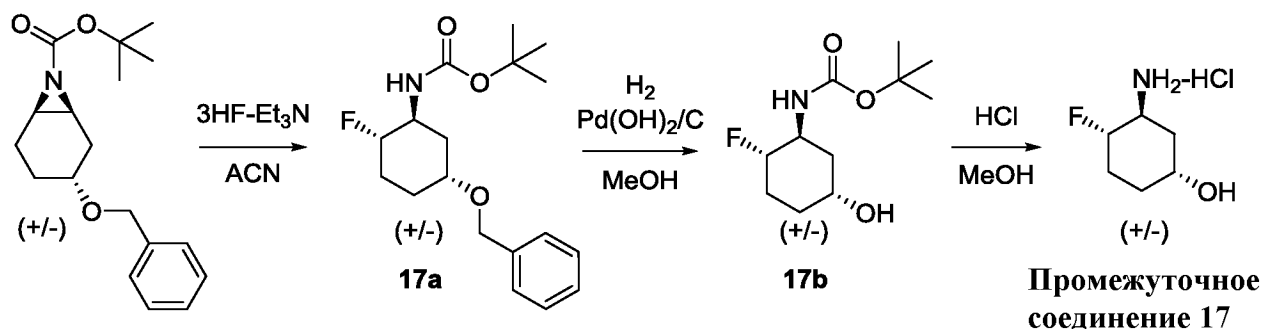
В раствор (±)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты (700 мг, 1,83 ммоль), азида натрия (297 мг, 4,57 ммоль), бромида тетрабутиламмония (ТВАВ, 118 мг, 0,366 ммоль) и трифлата цинка (200 мг, 0,549 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (599 мг, 2,74 ммоль). Эту смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке в атмосфере аргона при 60°C в течение 24 ч, затем шприцем добавляли *трет*-бутанол (67,8 мг, 0,915 ммоль). Перемешивание продолжали при 60°C в течение еще 24 ч. Смесь охлаждали до комнатной

температуры и гасили 10%-ным водным раствором NaNO_2 (10 мл). Добавляли этилацетат, и двухфазную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Два слоя разделяли, и органический слой промывали последовательно насыщ. водн. раствором NH_4Cl (15 мл) и рассолом (15 мл). Органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного соединения **16d** в виде желтого масла. В сумме семь индивидуальных партий синтезировали по отдельности в масштабе по 700 мг, как описано выше, затем эти партии объединяли и очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/ EtOAc 10/1) с получением ($\pm$)-*трет*-бутил-((1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклопентил)карбамата (**16d**, 3,3 г, 56% в расчете на суммарно семь партий по 700 мг каждая). МС: 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ = 7.62-7.57 (m, 4H), 7.48-7.40 (m, 6H), 6.59 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 4.13 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 3.77-3.61 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.66 (td, $J=6,6$, 12,9 Гц, 1H), 1.37 (s, 10H), 1.00 (s, 9H), 0.88 (d, $J=6,5$ Гц, 3H). 2D ЯМР анализ подтвердил относительную стереохимию *цис* для всех.

Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавляли в раствор ($\pm$)-*трет*-бутил-((1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклопентил)карбамата (**16d**, 1,9 г, 4,2 ммоль) в DCM (30 мл), и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали, остаток разбавляли DCM (100 мл), и насыщ. водн. раствор NaHCO_3 (50 мл) добавляли для нейтрализации остаточной кислоты. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали DCM (100 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного ($\pm$)-(1*R**,2*S**,4*R**)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклопентан-1-амин (**Промежуточное соединение 16**, 1,5 г) в виде масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.72 (dd, $J=1,8$, 7,8 Гц, 1H), 7.66 (ddd, $J=1,5$, 3,5, 7,8 Гц, 3H), 7.48-7.32 (m, 6H), 4.30-4.19 (m, 1H), 3.08 (d, $J=4,3$ Гц, 1H), 2.03-1.90 (m, 2H), 1.79 (br s, 1H), 1.68 (td, $J=3,2$, 13,9 Гц, 1H), 1.51-1.39 (m, 1H), 1.13-0.95 (m, 12H).

Промежуточное соединение 16 было дополнительно обработано с использованием способа, описанного для **Промежуточного соединения 5**, путем присоединения по механизму $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ (реакция ароматического нуклеофильного замещения) к этил-4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилату, восстановления сложного эфира алюмогидридом лития (ЛАН) и окисления полученного спирта MnO_2 . *трет*-Бутилдифенилсилильную защитную группу в данном случае отщеплялась во время восстановления алюмогидридом лития (ЛАН). Последующий синтез **Способом А** привел к получению соединений **Примеров 199** и **200**, которые представлены в Таблице 1.

Промежуточное соединение 17: гидрохлорид $(\pm)$ -(1*R**,3*S**,4*S**)-3-амино-4-фторциклогексан-1-ола



В герметично закрытом полипропиленовом сосуде раствор $(\pm)$ -(*трет*-бутил-(1*S**,3*R**,6*R**)-3-(бензилокси)-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата [Crotti, P. et al. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 2514] (4,0 г, 13 ммоль) и тригидрофторида триэтиламина (12,8 г, 79,2 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 10/1 до 1/1) с получением 2,4 г целевого продукта, но с 85%-ной чистотой по данным ЖХВД. Это вещество дополнительно очищали препаративной ЖХВД с получением $(\pm)$ -(*трет*-бутил-((1*S**,2*S**,5*R**)-5-(бензилокси)-2-фторциклогексил)-карбамата (**17a**, 1,88 г, 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 7.47-7.18 (m, 5H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.40-4.18 (m, 1H), 3.92 (br dd, *J*=3.9, 10,7 Гц, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 2.16 (br dd, *J*=1.8, 11,0 Гц, 1H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.57-1.39 (m, 11H).

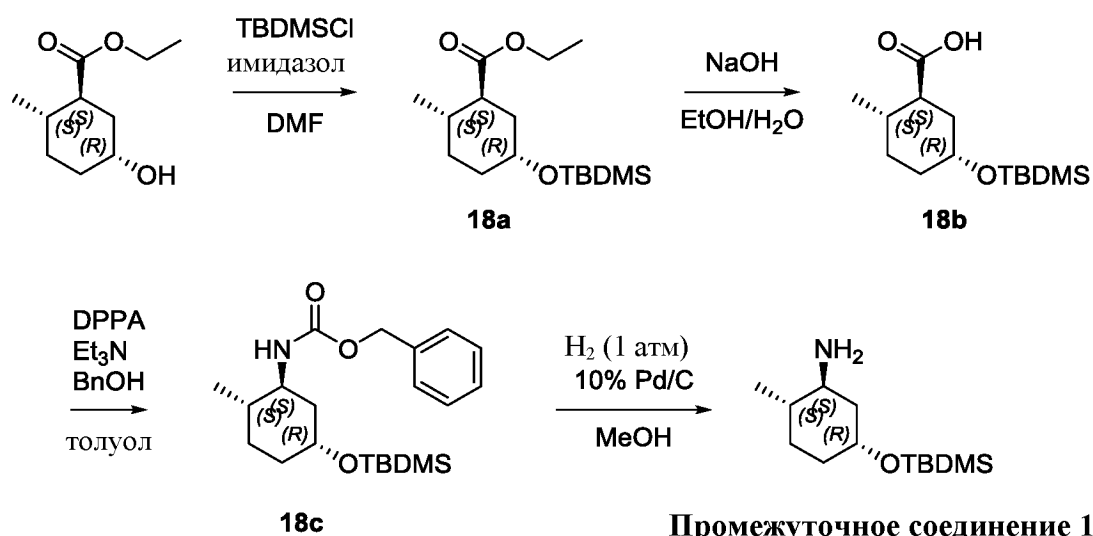
Раствор $(\pm)$ -(*трет*-бутил-((1*S**,2*S**,5*R**)-5-(бензилокси)-2-фторциклогексил)-карбамата (**17a**, 1,88 г, 5,81 ммоль) и Pd(OH)₂/C (1,0 г) в метаноле (100 мл) перемешивали под давлением водорода 45 фунт/дюйм² при комнатной температуре в течение 18 ч. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали с получением $(\pm)$ -(*трет*-бутил-((1*S**,2*S**,5*R**)-2-фтор-5-гидроксициклогексил)карбамата (**17b**, 1,36 г, 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 4.42-4.15 (m, 1H), 4.04-3.86 (m, 2H), 3.33 (td, *J*=1.6, 3,3 Гц, 1H), 2.00-1.82 (m, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.62-1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

В раствор $(\pm)$ -(*трет*-бутил-((1*S**,2*S**,5*R**)-2-фтор-5-гидроксициклогексил)-карбамата (**17b**, 1,36 г, 5,83 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 4М раствор HCl в MeOH (20 мл, 80 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрировали и лиофилизировали с получением гидрохлорида $(\pm)$ -(1*R**,3*S**,4*S**)-

3-амино-4-фторциклогексан-1-ола (**Промежуточное соединение 17**, 0,985 г, 100%) в виде белого гигроскопичного твердого вещества. МС: 134,1 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ = 4.75-4.52 (m, 1H), 4.23-4.09 (m, 1H), 3.69-3.53 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 2H), ^{19}F ЯМР (376 МГц, D_2O) δ = -179.8 (s, 1F).

Промежуточное соединение 17 использовали без дополнительной очистки, как описано для **Промежуточного соединения 3** и **Способа А**, с получением соединений **Примеров 217-220**, представленных в Таблице 1.

Промежуточное соединение 18: (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-амин



Раствор этил-(1*S*,2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-метилциклогексан-1-карбоксилата [Raw, A.S. and Jang, E.B. *Tempahedron* **2000**, 56, 3285-3290] (6,25 г, 33,6 ммоль), имидазола (6,85 г, 101 ммоль) и *трет*-бутил(хлор)дифенилсилана (18,4 г, 67,1 ммоль) в DMF (80 мл) перемешивали при 20°C в течение 40 ч. Реакционную смесь гасили деионизированной водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя этилацетатом в петролейном эфире) с получением этил-(1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-карбоксилата (**18a**, 10,5 г, 74%) в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.72-7.62 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 4.21-4.02 (m, 3H), 2.67-2.50 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 3H), 1.26 (t, $J=7,2$ Гц, 3H), 1.10-1.07 (m, 9H), 0.95 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

Смесь гидроксида натрия (4,71 г, 118 ммоль) и (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-карбоксилата (**18a**, 5,0 г, 11,8 ммоль) в этаноле (80 мл) и деионизированной воде (80 мл) перемешивали при 80°C в течение 15 ч.

Летучие вещества выпаривали, и водный остаток нейтрализовали до pH 6 добавлением 1 н. HCl. Продукт экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя этилацетатом в петролейном эфире) с получением (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (**18b**, 2,55 г, 55%) в виде светло-серого твердого вещества. Хиральная СФХ показала отсутствие эписмеризации. [Основной пик при *rt* 2,72 мин. Метод хиральной СФХ: Колонка: Chiralcel OJ-H 150 x 4,6 мм в.д. (внутренний диаметр), 5 мкм. Подвижная фаза: А: CO₂, В: этанол (0,05% DEA). Градиент: от 5% до 40% В за 5, мин и выдержка при 40% в течение 3 мин, затем 5% В в течение 1,5 мин. Скорость потока: 2,5 мл/мин. Температура колонки 40°C].

Раствор (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (**18b**, 4,0 г, 10,1 ммоль), триэтиламина (3,1 г, 30,3 ммоль) и дифенилфосфорилазида (DPPA, 4,2 г, 15,1 ммоль) в толуоле (100 мл) перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли бензиловый спирт (5,5 г, 50,4 ммоль), и перемешивание продолжали при 110°C в течение еще 32 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя этилацетатом в петролейном эфире) с получением бензил-((1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)карбамата (**18c**, 2,8 г, 55%) в виде масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.79-7.62 (m, 4H), 7.48-7.31 (m, 1H), 5.26-5.07 (m, 2H), 4.49-4.37 (m, 1H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.92-3.71 (m, 1H), 2.11-1.92 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H), 1.35-1.19 (m, 3H), 1.14-1.01 (m, 12H). МС; 524 [M+Na]⁺.

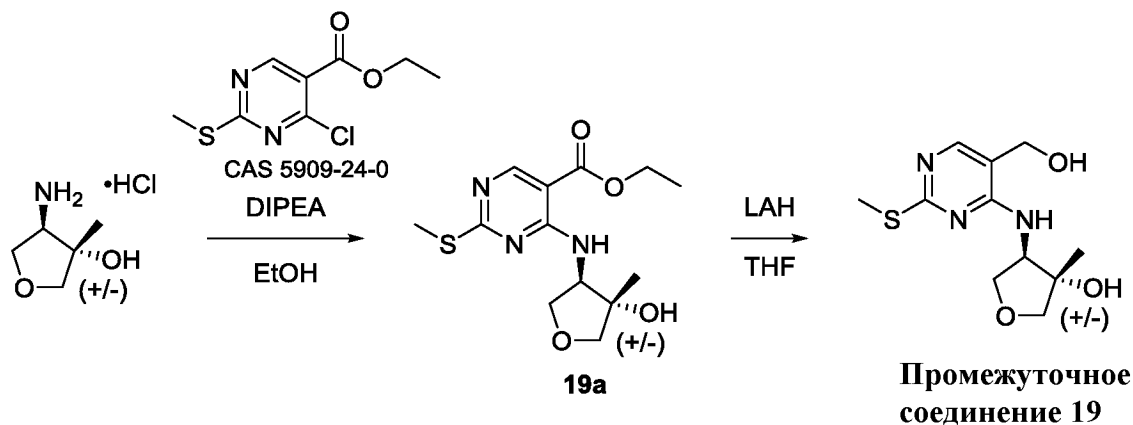
Бензил-((1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексил)-карбамат (**18c**, 3,50 г, 6,98 ммоль) в метаноле (75 мл) обрабатывали 10%-ным палладием на углеороде (350 мг) и перемешивали при 30°C в атмосфере водорода из баллона в течение 16 ч. Катализатор удаляли фильтрованием, и фильтрат упаривали с получением (1*S*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-метилциклогексан-1-амин (**Промежуточное соединение 18**, 2,5 г, 98%) в виде масла. ¹НЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 7.77-7.61 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 6H), 4.26-4.09 (m, 1H), 2.95-2.77 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.67-1.58 (m, 3H), 1.53-1.43 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.20-1.12 (m, 2H), 1.09 (s, 12H). МС: 368 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 18 использовали в синтезе с использованием способов, описанных для **Промежуточного соединения 3**, и **Способа А**, с удалением силильной защитной группы с использованием TBAF в качестве дополнительной стадии

перед окислением тиозфира с использованием OXONE®, с получением соединения

Примера 216, которое представлено в Таблице 1.

Промежуточное соединение 19: (±)-(3*S**,4*R**)-4-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)-пиримидин-4-ил)амино)-3-метилтетрагидрофуран-3-ол



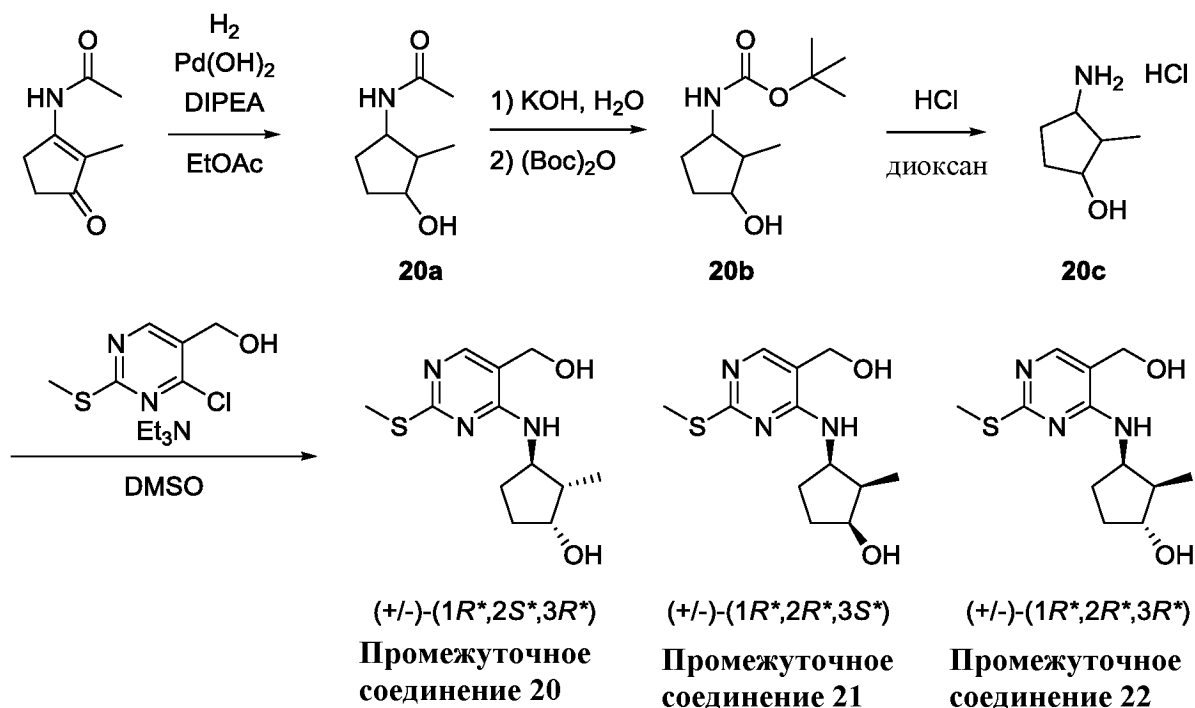
Используя способ, описанный для **Промежуточного соединения 5**, в результате реакции по механизму S_NAr этил-4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбоксилата (CAS# 5909-24-0) (6,0 г, 26 ммоль) и гидрохлорида (±)-(3*S**,4*R**)-4-амино-3-метилтетрагидрофуран-3-ола [Eli Lilly and Co. Patent: Selective Androgen Receptor Modulators. WO 2013/055577 A1, 2013] (6,1 г, 28 ммоль) с диизопропилэтиламином (20 г, 155 ммоль) в этаноле (120 мл) был получен (±)-этил-4-(((3*R**,4*S**)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**19a**, 6,2 г, 77%), который затем восстанавливали алюмогидридом лития (LAH) (1,91 г, 50,5 ммоль) в THF (150 мл). После водной обработки основной изомер выделяли препаративной ЖХВД с получением (±)-(3*S**,4*R**)-4-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-3-метилтетрагидрофуран-3-ола (**Промежуточное соединение 19**, 1,51 г, 33%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 7.80 (s, 1H), 6.08 (d, J =6,0 Гц, 1H), 4.65-4.56 (m, 3H), 4.36 (dd, J =9.16, 7.65 Гц, 1H), 3.90 (d, J =9,0 Гц, 1H), 3.76 (d, J =9,3 Гц, 1H), 3.65 (dd, J =9.16, 6.90 Гц, 1H), 2.54-2.49 (m, 3H), 1.26 (s, 3H).

Промежуточное соединение 19 окисляли до соответствующего альдегида с использованием MnO_2 способом, описанным для **Промежуточного соединения 5**, и дополнительно обрабатывали **Способом А** с получением соединений **Примеров 197 и 198** и соединения **Примера 198**, которые представлены в Таблице 1.

Промежуточное соединение 20: (±)-(1*R**,2*S**,3*R**)-3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол

Промежуточное соединение 21: (±)-(1*R**,2*R**,3*S**)-3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол

Промежуточное соединение 22: $(\pm)$ -(1*R**,2*R**,3*R**)-3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол



Суспензию *N*-(2-метил-3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)ацетамида [Huang, K.; Guan, Z.-H.; Zhang, X., *Tet. Lett.*, **2014**, 55, 1686-1688] (17,6 г, 115 ммоль), 20% Pd(OH)₂ (влажный) (4,4 г, 28,8 ммоль) и DIPEA (37,2 г, 288 ммоль) в этилацетате (80 мл) гидрировали в реакторе из нержавеющей стали при давлении 20 бар и 80°C в течение 18 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через фильтр из Celite®, и осадок на фильтре промывали этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Слои двухфазного фильтрата разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси диастереомеров *N*-(3-гидрокси-2-метилциклопентил)ацетамида (**20a**, 2,32 г) в виде желтого масла. В водном слое осталась другая смесь диастереомеров **20a**, которую не выделяли, а продолжали держать в растворе. Обе фракции переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

Твердый гидроксид калия (8,21 г, 146 ммоль) добавляли порциями в раствор *N*-(3-гидрокси-2-метилциклопентил)ацетамида (**20a**, 2,30 г, из органических экстрактов, указанных выше) в воде (100 мл). Смесь нагревали до 90°C в течение 72 ч. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (6,39 г, 29,3 ммоль) и тетрагидрофуран (150,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Продукты после водной обработки очищали

хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 0-80% этилацетата/гептан) с получением *трет*-бутил-(3-гидрокси-2-метилциклопентил)карбамата (**20b**, 3,15 г) в виде смеси диастереомеров. Водный слой с первой стадии, содержащий другую смесь диастереомеров **20a**, гидролизovali и защищали защитной группой Вос по той же методике с получением второй партии **20b** (10,1 г, смесь диастереомеров).

Раствор *трет*-бутил-(3-гидрокси-2-метилциклопентил)карбамата (**20b**, 9,3 г, 43,2 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) обрабатывали соляной кислотой (216 мл 4М раствора в 1,4-диоксане, 864 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали с получением в остатке неочищенного гидрохлорида 3-амино-2-метилциклопентан-1-ола (**20c**, 7,0 г) в виде смеси диастереомеров, которую использовали в последующей реакции без дополнительной очистки. Другие партии **20b** обрабатывали аналогично с получением партий **20c** с разными смесями диастереомеров.

Раствор неочищенного гидрохлорида 3-амино-2-метилциклопентан-1-ола (**20c**, 7,0 г, 60,78 ммоль, смесь диастереомеров), диизопропилэтиламина (39,3 г, 304 ммоль), [4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (CAS# 1044145-59-6) (11,6 г, 60,8 ммоль) в DMSO (20 мл) нагревали до 50°C в течение 48 ч. Добавляли триэтиламин (18,5 г, 182 ммоль), и нагревание продолжали в течение еще 20 ч. Реакционную смесь вливали в смесь лед/вода и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaCl (3 x 100 мл), промывали деионизированной водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ола в виде смеси диастереомеров. Другие партии **20c** обрабатывали аналогично с получением разных смесей диастереомеров.

Различные смеси диастереомеров 3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ола разделяли на четыре отдельных рацемических пары в несколько стадий кристаллизацией, флэш-хроматографией и нехиральной препаративной ЖХВД. Стереохимию полученных энантиомерных пар определяли методом 2-D ЯМР.

(±)-(1*R**,2*S**,3*R**)-3-((5-(Гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол (**Промежуточное соединение 20**): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.81 (s, 1H), 6.46 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5.10 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 4.43 (d, *J*=4,2 Гц, 1H), 4.33 (d, *J*=5,5 Гц, 2H), 4.24 (quin, *J*=8,5 Гц, 1H), 3.99 (d, *J*=3,0 Гц, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.12-2.23 (m, 1H), 1.87-2.00 (m, 1H), 1.75-1.87 (m, 1H), 1.46-1.59 (m, 1H), 1.27-1.41 (m, 1H), 0.94 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). MS: 270 [M+H]⁺.

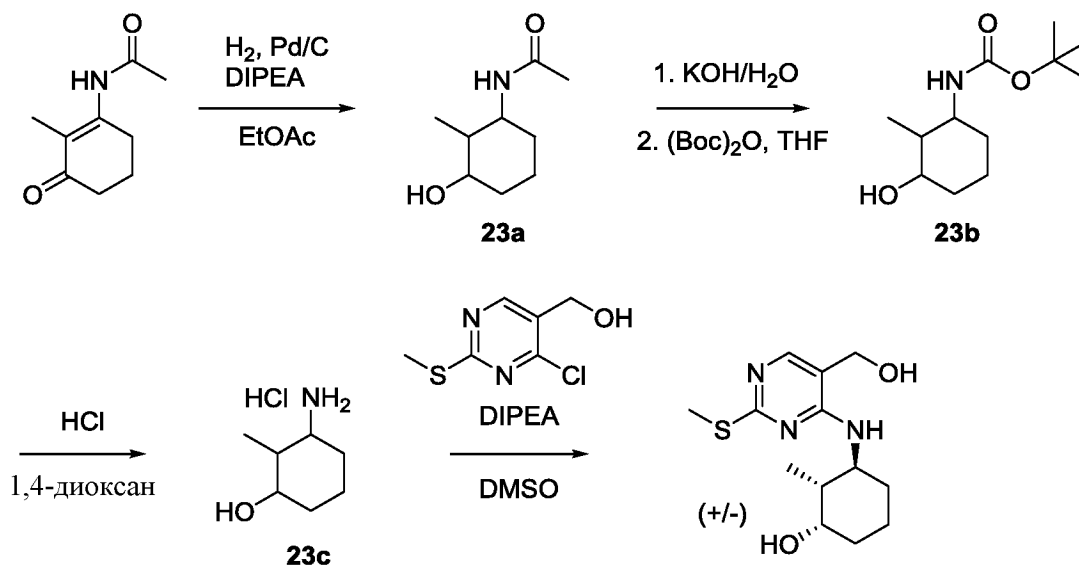
(±)-(1*R**,2*R**,3*S**)-3-((5-(Гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол (**Промежуточное соединение 21**): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.81 (s, 1H), 6.57 (d, *J*=7,8 Гц, 1H), 5.11 (t, *J*=5,5 Гц, 1H), 4.73 (d, *J*=4,6 Гц, 1H), 4.32 (d, *J*=5,5 Гц, 2H), 3.86-4.13 (m, 1H), 3.48-3.69 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.93-2.08 (m, 1H), 1.79-1.93 (m, 1H), 1.65-1.79 (m, 1H), 1.44-1.62 (m, 2H), 0.98 (d, *J*=6,8 Гц, 3H). МС: 270 [M+H]⁺.

(±)-(1*R**,2*R**,3*R**)-3-((5-(Гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол (**Промежуточное соединение 22**): ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.81 (s, 1H), 6.34 (d, *J*=7,9 Гц, 1H), 5.21 (t, *J*=5,4 Гц, 1H), 4.57-4.70 (m, 2H), 4.25-4.41 (m, 2H), 3.74 (quin, *J*=5,1 Гц, 1H), 2.34-2.46 (m, 3H), 2.00-2.12 (m, 2H), 1.89-2.00 (m, 1H), 1.49-1.63 (m, 1H), 1.31-1.47 (m, 1H), 0.74 (d, *J*=7,2 Гц, 3H). МС: 270 [M+H]⁺.

Четвертую из четырех возможных пар энантиомеров также выделяли, но не использовали в дальнейшем синтезе. (±)-(1*R**,2*S**,3*S**)-3-((5-(Гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклопентан-1-ол: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 7.78 (s, 1H), 6.64 (d, *J*=8,7 Гц, 1H), 5.13 (t, *J*=5,2 Гц, 1H), 4.75 (d, *J*=3,4 Гц, 1H), 4.44-4.62 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.89-4.05 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.91-2.04 (m, 2H), 1.73-1.81 (m, 1H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.89 (d, *J*=7,1 Гц, 3H). МС: 270 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 20, **Промежуточное соединение 21** и **Промежуточное соединение 22** по отдельности окисляли до соответствующих альдегидов с использованием MnO₂, применяя способ получения **Промежуточного соединения 1**, и дополнительно обрабатывали **Способом А** и другими общими способами синтеза, описанными в данном документе для синтеза соединений **Примеров 201-210**, представленных в Таблице 1.

Промежуточное соединение 23: (±)-(1*S**,2*R**,3*S**)-3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклогексан-1-ол



Промежуточное соединение 23

Раствор *N*-(2-метил-3-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)ацетамида [CAS# 36887-93-1] (20 г, 120 ммоль), DIPEA (38,8 г, 300 ммоль) и 20% Pd/C (2 г, 12 ммоль) в этилацетате (80 мл) гидрировали в сосуде из нержавеющей стали под давлением водорода 20 бар при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали еще горячей, и осадок на фильтре промывали горячим этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали, и твердый остаток подвергали кристаллизации в смеси DCM/гептан с получением смеси диастереомеров *N*-(3-гидрокси-2-метилциклогексил)ацетамида (**23a**, 10,0 г, 51%) в виде белого твердого вещества.

Твердый гидроксид калия (22,9 г, 409 ммоль) добавляли порциями в раствор *N*-(3-гидрокси-2-метилциклогексил)ацетамида (**23a**, 7,0 г, 40 ммоль) в воде (200,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 24 ч и затем до 90°C в течение еще 72 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли ди-*трет*-бутил-дикарбонат (9,8 г, 45,0 ммоль) и тетрагидрофуран (150 мл). Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 48 ч. Раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл), и органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-100%-ным этилацетатом в гептане) с получением *трет*-бутил-(3-гидрокси-2-метилциклогексил)карбамата (**23b**, 2,50 г, 30%) в виде диастереомерной смеси. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 4.20-4.60 (m, 1H), 3.84-4.04 (m, 1H), 3.44-3.66 (m, 1H), 1.89-2.02 (m, 1H), 1.67-1.88 (m, 2H), 1.49-1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14-1.42 (m, 2H), 0.95-1.12 (m, 3H).

Раствор *трет*-бутил-(3-гидрокси-2-метилциклогексил)карбамата (**23b**, 2,50 г, 10,9 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) обрабатывали соляной кислотой (40,9 мл 4М раствора в

1,4-диоксане, 164 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Летучие вещества удаляли, и остаток сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение 72 ч с получением смеси диастереомеров гидрохлорида 3-амино-2-метилциклогексан-1-ола (**23с**, 1,68 г, 93%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.57-8.28 (m, 3H), 3.58-3.78 (m, 1H), 2.55-3.19 (m, 1H), 1.71-2.01 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 1.51-1.60 (m, 2H), 1.06-1.51 (m, 3H), 0.70-1.06 (m, 3H).

Раствор [4-хлор-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-ил]метанола (CAS# 1044145-59-6) (2 г, 10,5 ммоль), гидрохлорида 3-амино-2-метилциклогексан-1-ола (**23с** 1,5 г, 11,7 ммоль, смесь диастереомеров) и DIPEA (4,5 г, 35,1 ммоль) в DMSO (20,0 мл) нагревали до 50°C в течение 20 ч, затем выливали на смесь лед/вода и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaCl (3 x 50 мл), сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 0-100%-ным этилацетатом в гептане. Этот способ подходил для выделения целевого диастереомера, $(\pm)$ -(1*S**,2*R**,3*S**)-3-((5-(гидроксиметил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)-2-метилциклогексан-1-ола (**Промежуточное соединение 23**, 169 мг, 5,7%, наименее полярный из пиков продуктов) в виде белого твердого вещества. Относительную стереохимию определяли методом 2-D ЯМР. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 7.79 (s, 1H), 6.30 (d, J =8,6 Гц, 1H), 5.12 (t, J =5,5 Гц, 1H), 4.36 (d, J =3,9 Гц, 1H), 4.32 (d, J =5,5 Гц, 2H), 4.05-4.17 (m, 1H), 3.77 (br s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.78-1.94 (m, 1H), 1.68-1.75 (m, 1H), 1.54-1.65 (m, 1H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.11-1.29 (m, 2H), 0.89 (d, J =6,8 Гц, 3H). МС: 284 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

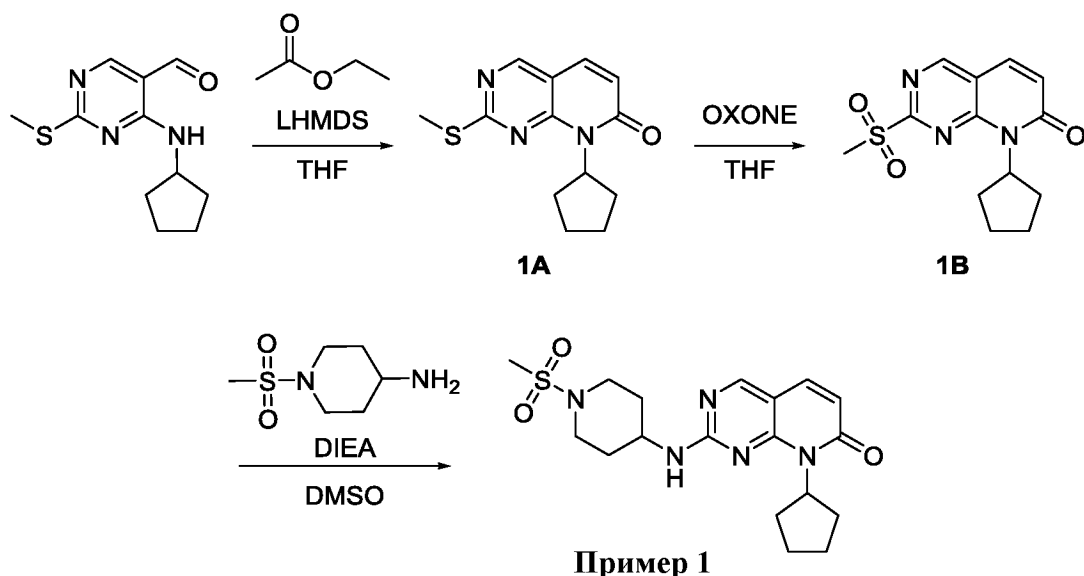
Промежуточное соединение 23 окисляли до соответствующего альдегида с использованием MnO_2 , затем дополнительно обрабатывали **Способом А** с получением соединений **Примеров 221 и 222**, представленных в Таблице 1.

Примеры

Общие способы и репрезентативные примеры

Способ А (альдольная циклизация)

Пример 1: 8-циклопентил-2- $\{[1-(\text{метилсульфонил})\text{пиперидин-4-ил}]\text{амино}\}$ -пиридо[2,3-*d'*]пиримидин-7(8*H*)-он



В раствор 4-(циклопентиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2371] (2,0 г, 8,4 ммоль) в безводном THF (50 мл) добавляли EtOAc (2,23 г, 25,3 ммоль) при -70°C . Эту смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин, затем добавляли по каплям LHMDS (1,0М в THF, 29,5 ммоль, 29,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 30 мин и затем при 20°C в течение 16 ч. Раствор охлаждали в ледяной бане, гасили водой и затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водн. раствором NH_4Cl (30 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/EtOAc от 10/1 до 3/1) с получением 8-циклопентил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**1A**, 2,01 г, 91%) в виде белого твердого вещества. МС: 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

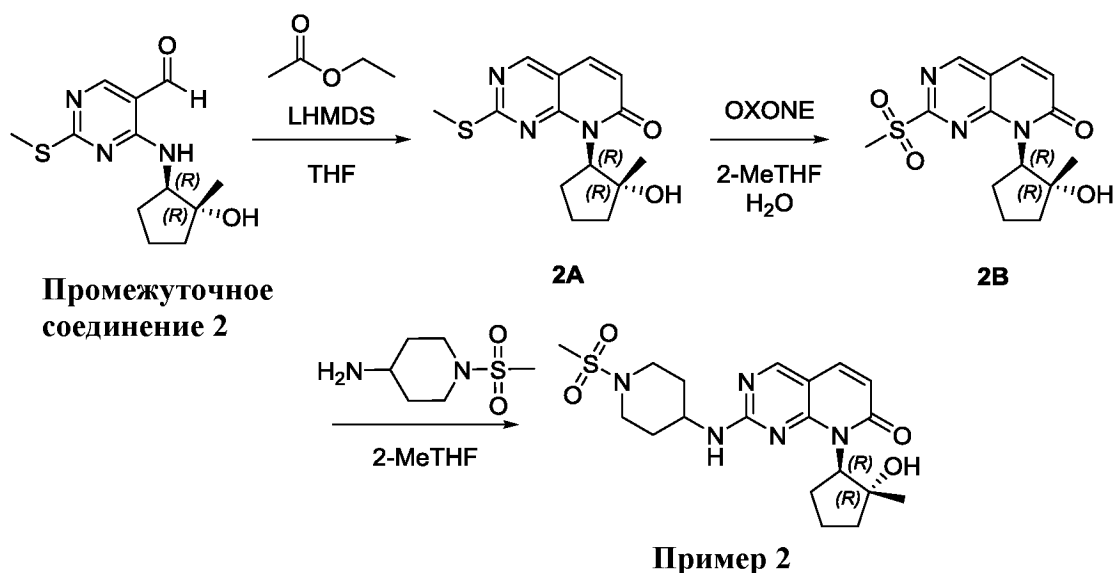
OXONE® (23,5 г, 38,3 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор 8-циклопентил-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**1A**, 5,0 г, 19,13 ммоль) в THF (100 мл) и воде (20 мл), и эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (300 мл), промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного 8-циклопентил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**1B**, 5,40 г, 96%) в виде серого твердого вещества. МС: 315 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Раствор неочищенного 8-циклопентил-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**1B**, 5,40 г, 17,0 ммоль), 4-амино-1-метансульфонилпиперидина (CAS# 402927-97-3, 5,34 г, 24,9 ммоль) и DIPEA (14,7 мл, 82,8 ммоль) в DMSO (70 мл) перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (150 мл),

промывали водн. раствором NH_4Cl (80 мл x 2), сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Неочищенный продукт подвергали перекристаллизации с использованием смеси 1/2 EtOAc:петролейный эфир (50 мл) с получением 8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она

(Пример 1, 4,65 г, 72%) в виде серого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.68-8.54 (m, 1H), 7.88 (d, $J=6,3$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.28-6.16 (m, 1H), 5.92-5.74 (m, 1H), 4.02-3.82 (m, 1H), 3.58 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 2.96-2.82 (m, 5H), 2.33 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 2.19 (br s, 1H), 2.03-1.91 (m, 4H), 1.78-1.55 (m, 6H). МС: 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 2: 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



В трехгорлую колбу на 2 л, оснащенную механической мешадкой и внутренним термометром, добавляли твердый 4-{[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегид (**Промежуточное соединение 2**, 34,2 г, 128 ммоль), THF (400 мл) и EtOAc (33,4 мл, 333 ммоль). Раствор продували азотом и охлаждали в бане MeOH-лед до внутренней температуры -5°C . Через канюлю добавляли LHMDS (1,0 М раствор в THF, 4 x 100 мл из только что открытых флаконов, 400 ммоль), достаточно медленно, чтобы поддерживалась внутренняя температура -5°C . После добавления примерно 300 мл раствора LHMDS начинал образовываться светло-желтый осадок. Перемешивание продолжали, давая смеси возможность постепенно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Полученный красный раствор охлаждали в бане лед-вода до внутренней температуры примерно 3°C , затем через канюлю добавляли EtOH (224 мл, 3840 ммоль), достаточно медленно, чтобы поддерживалась внутренняя температура примерно 3°C . Смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 часа, затем

охлаждающую баню удаляли, раствор оставляли нагреваться до внутренней температуры 20°C, и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Растворители выпаривали, остаток разбавляли водой (180 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (180 мл), и водный слой экстрагировали EtOAc (700 мл, затем 600 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и концентрировали до светло-желто-коричневой пены (43,8 г). Эту пену растворяли в EtOAc (70 мл) и обрабатывали ультразвуком, чтобы вызвать осаждение. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc (10 мл) и сушили с получением 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**2A**, 21,4 г, 58%, >99% ee) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.61 (s, 1H), 7.56 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 6.60 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5.84 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.13-2.01 (m, 2H), 2.00-1.81 (m, 2H), 1.16 (s, 3H). МС: 292 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² = -12,9 (*c* 1,0, MeOH). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали подвижной фазой CO₂ и 40% метанола при скорости потока 4,0 мл/мин, поддерживая давление на выходе 120 бар. Пик продукта имел время удерживания 0,85 мин.

Маточную жидкость после вышеуказанного осаждения упаривали досуха. Остаток (24,5 г) растворяли в EtOAc (30 мл), и раствор обрабатывали ультразвуком, чтобы вызвать осаждение. После фильтрования и сушки была получена вторая порция 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**2A**, 4,70 г, 13%, >99% ee) в виде белого твердого вещества. После кристаллизации суммарный выход для обеих порций составил 26,1 г (71% при >99% ee).

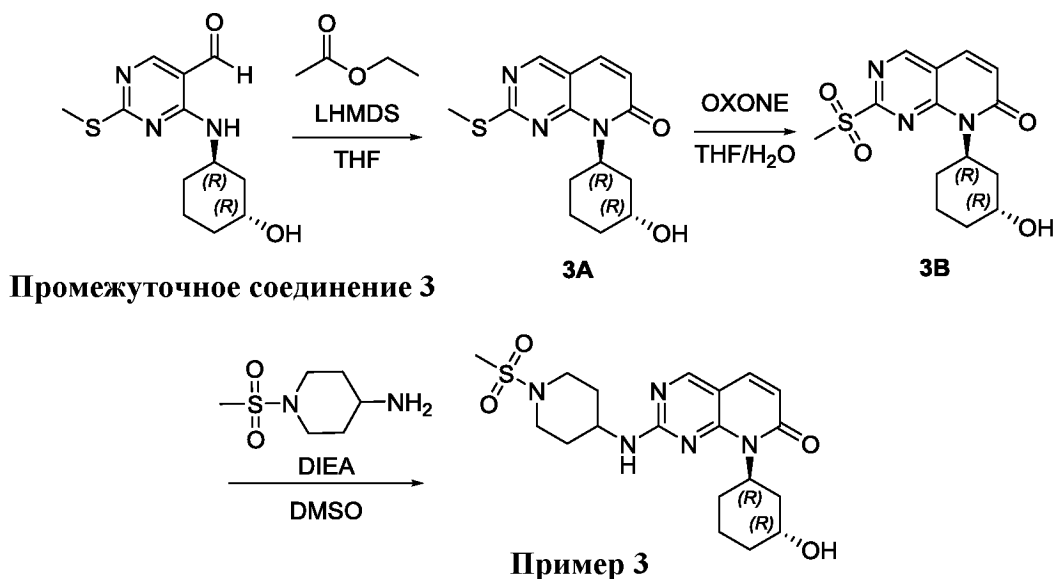
Раствор 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**2A**, >99% ee, 2,33 г, 8 ммоль), 2-МеТНФ (40 мл), воды (8 мл) и OXONE® (12,3 г, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор охлаждали в водяной бане, разбавляли водой (10 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (10 мл) и экстрагировали EtOAc (80 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, упаривали до темного масла (3,76 г) и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя с градиентом 20-100% EtOAc в гептане) с получением 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**2B**, 2,2 г, 84%) в виде пенистого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.96 (s, 1H), 7.74 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6.90 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5.77 (t, *J*=8,5 Гц, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.92-2.73 (m, 1H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.19-2.08 (m, 2H), 2.03-1.85 (m, 2H),

1.14 (s, 3H). МС: 306 [M-18]⁺.

Раствор 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфонил)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**2В**, 800 мг, 2,47 ммоль) и 4-амино-1-метансульфонилпиперидина (CAS# 402927-97-3, 970 мг, 5,44 ммоль) в 2-МеТНФ (12,4 мл) нагревали в масляной бане при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь распределяли между EtOAc (80 мл), водой (10 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (10 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (60 мл x 2). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток (1,23 г) растворяли в EtOAc (11 мл), добавляли затравочные кристаллы, и раствор оставляли стоять при комнатной температуре в течение ночи. Полученное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc (3 мл) и сушили с получением 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 2**, 680 мг, 63%, >99% ee) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, *J*=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, *J*=9,4 Гц, 1H), 5.73 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.88-3.74 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.36 (br s, 1H), 2.29-2.14 (m, 3H), 2.03 (dt, *J*=2.9, 6,3 Гц, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.88-1.81 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.18 (s, 3H). МС: 422 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² -17,0 (с 1,0, CHCl₃). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Lux Cellulost-1, 4,6 x 100 мм, 3 мкм, которую нагревали до 25°C и элюировали подвижной фазой CO₂ и градиент 5-60% метанола за 3,0 мин при скорости потока 4,0 мл/мин, поддерживая давление на выходе 120 бар. Пик продукта имел время удерживания 2,37 мин.

Фильтрат после вышеуказанной кристаллизации концентрировали досуха, остаток растворяли в EtOAc (50 мл), и раствор промывали водн. раствором HCl (0,1M, 12,4 мл). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (20 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением второй порции 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 2**, 361 мг, 31%, суммарный выход 94%) с ЯМР и ЖХ-МС спектрами, согласующимися с первой порцией.

Пример 3: 8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]-амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



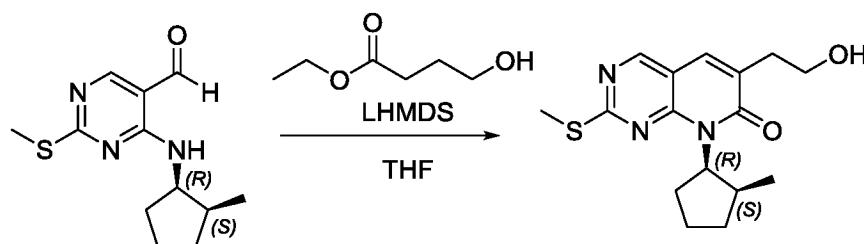
Раствор LHMDS (1,0М в THF, 60,7 мл, 60,7 ммоль) добавляли по каплям в охлажденный (-70°C) раствор EtOAc (3,56 г, 40,4 ммоль) в THF (40 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли по каплям раствор 4-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 3**, 2,70 г, 10,1 ммоль) в THF (10 мл). По окончании добавления перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 ч. Раствор гасили водой (40 мл) и экстрагировали EtOAc (40 мл x 3). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, концентрировали, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-4% MeOH в DCM) с получением 8-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**3A**, 1,46 г, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.57 (s, 1H), 7.53 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.58 (br d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.37 (t, $J=2,6$ Гц, 1H), 2.97 (br s, 1H), 2.66-2.61 (m, 3H), 1.96-1.69 (m, 6H), 1.61 (br t, $J=13,4$ Гц, 2H). МС: 292 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{22} +15,2$ (c 1,8, MeOH).

Твердый OXONE® (13,8 г, 22,4 ммоль) добавляли порциями в охлажденный (0°C) раствор 8-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**3A**, 2,18 г, 7.48 ммоль) в THF (30 мл) и воде (20 мл). Эту смесь перемешивали в течение 2 ч, давая ей возможность постепенно нагреться до примерно 15°C . Раствор разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси примерно 3:1 сульфона, 8-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она, и сульфоксида, 8-[(1R,3R)-3-гидроксициклогексил]-2-(метилсульфинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она, (**3B**, 1.80 г, 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС:

330 $[M+Na]^+$ для сульфоксида; 346 $[M+Na]^+$ для сульфона.

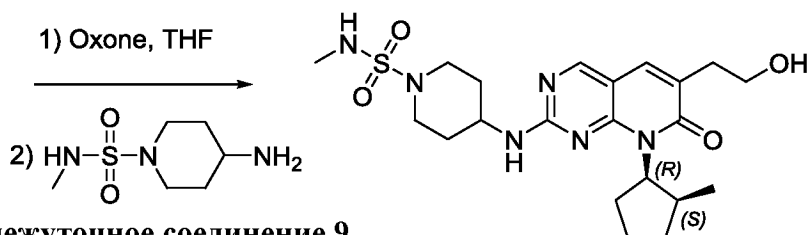
Раствор смеси сульфона и сульфоксида, полученный выше (1,80 г, 5,6 ммоль), 4-амино-1-метансульфонилпиперидина (CAS# 402927-97-3, 2,08 г, 11,7 ммоль) и DIPEA (3,60 г, 34,9 мл) в DMSO (30 мл) перемешивали в масляной бане при 60°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь распределяли между DCM (30 мл) и водой (30 мл x 2). Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl (30 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-3% MeOH в DCM) с получением 8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{{1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил}амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 3**, 2,12 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.32 (br d, $J=8,3$ Гц, 1H), 5.94 (br d, $J=9,0$ Гц, 1H), 5.68 (br s, 1H), 4.34 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.86-3.76 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 3H), 2.67 (br d, $J=8,5$ Гц, 1H), 2.21 (br d, $J=11,5$ Гц, 2H), 1.87-1.52 (m, 8H). МС: 444 $[M+Na]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} +7,9$ (с 0,11, CHCl_3). Хиральная чистота: 99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Lux Cellulose-2 4,6 x 150 мм, 3 мкм, которую нагревали до 40°C и элюировали подвижной фазой CO_2 и 40% EtOH (0,05% DEA) при скорости потока 2,5 мл/мин. Пик продукта имел время удерживания 5,69 мин.

Пример 4: 4-({6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил}амино)-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамид



Промежуточное соединение 6

4A



Промежуточное соединение 9

DIPEA, DMSO

Пример 4

Раствор LHMDS (1,0М в THF, 3,58 мл, 3,58 ммоль) добавляли по каплям в охлажденный (-78°C) раствор этил-γ-гидроксибутирата (237 мг, 1,79 ммоль) в безводном

THF (3 мл). Эту реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин, затем добавляли по каплям раствор 4-{[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]амино}-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 6**, 150 мг, 0,597 ммоль) в THF (2 мл). Смесь постепенно нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (573 мг, 9,55 ммоль) и распределяли между водой и EtOAc. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-2% MeOH в DCM) с получением 6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d'*]пиримидин-7(8*H*)-она (**4A**, 181 мг, 95%) в виде желтого масла. МС: 320 [M+H]⁺.

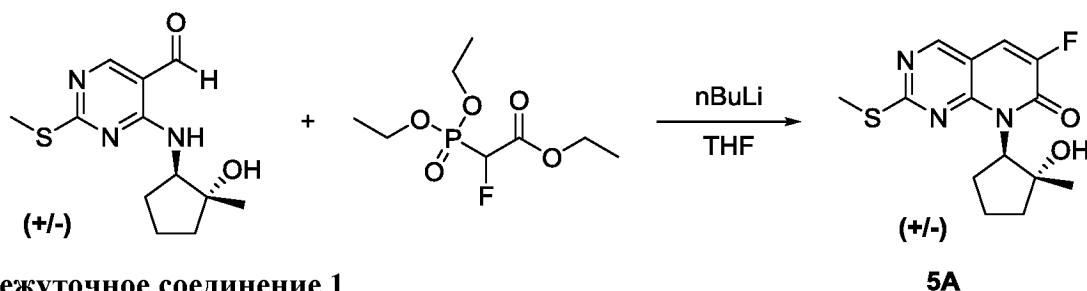
Твердый OXONE® (523 мг, 0,85 ммоль) добавляли в охлажденный (0°C) раствор 6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d'*]пиримидин-7(8*H*)-она (**4A**, 181 мг, 0,567 ммоль) в THF (6 мл) и воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до желтого твердого вещества (178,2 мг). Анализ методом ЖХ-МС показал, что это вещество представляет собой смесь примерно 4:3 сульфонового и сульфоксидного продуктов. Эту смесь растворяли в DMSO (5 мл), добавляли 4-амино-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамид (**Промежуточное соединение 9**, 147 мг, 0,76 ммоль) и DIPEA (196 мг, 1,52 ммоль), и полученный раствор перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры (к.т.) смесь распределяли между водой (15 мл) и EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали насыщ. водн. раствором NaCl (20 мл x 3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-3% MeOH в DCM). Полученное вещество (182 мг, 81%-ная чистота по данным ЖХ-МС) дополнительно очищали препаративной ЖХВД [колонка DuraShell 150 x 25 мм, 5 мкм; вода (0,05% NH₄OH)-ACN] с получением 4-({6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1*R*,2*S*)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d'*]пиримидин-2-ил}амино)-*N*-метилпиперидин-1-сульфонамида (**Пример 4**, 90 мг, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.97 (q, *J*=8,9 Гц, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 4.08-3.93 (m, 1H), 3.83 (br s, 2H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.15-2.92 (m, 1H), 2.80 (t, *J*=5,8 Гц, 2H), 2.74 (d, *J*=5,5 Гц, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.19-

2.10 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.86 (d, $J=11,8$ Гц, 1H), 1.73-1.47 (m, 3H), 0.75 (d, $J=7,0$ Гц, 3H). МС: 465 $[M+H]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} -10,3$ (с 0,5 MeOH). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiracel OD-3 4,6 x 100 мм, 3 мкм, которую нагревали до 40°C и элюировали подвижной фазой CO₂ и градиент от 5 до 40% EtOH (0,05% DEA) в течение 5,5 мин при скорости потока 2,8 мл/мин. Подачу 40% EtOH (0,05% DEA) продолжали в течение 2,5 минут для элюирования всех остаточных противоионов. Пик продукта имел время удерживания 4,049 мин.

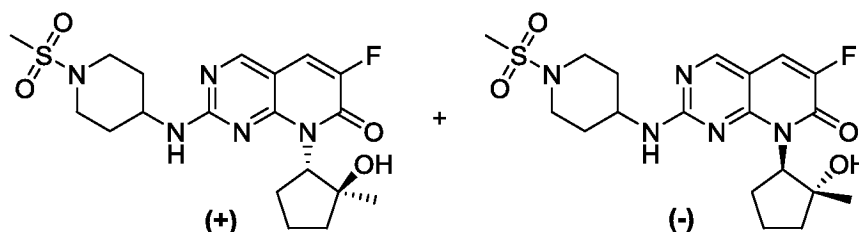
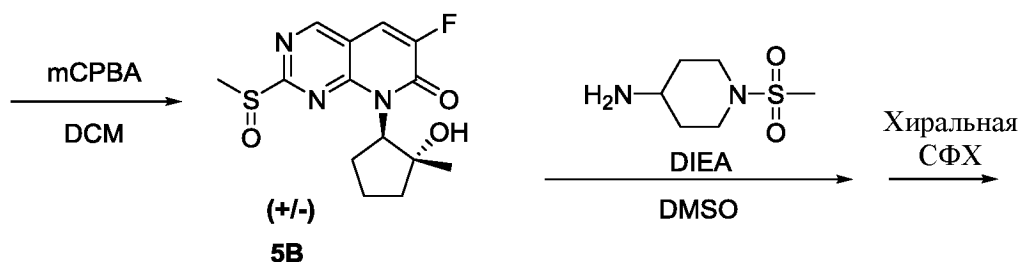
Способ В (циклизация Виттига)

Пример 5: (+)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он

Пример 6: (-)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



Промежуточное соединение 1



Пример 5

Пример 6

В охлажденный (-70°C) раствор этил-(диэтоксифосфорил)(фтор)ацетата (407 мкл, 2 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере азота добавляли по каплям *n*-BuLi (1,6М в гексанах, 1,9 мл, 3 ммоль), затем эту смесь перемешивали при -70°C в течение 40 мин. В этот раствор добавляли раствор (±)-4-{[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]амино}-2-

(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида (**Промежуточное соединение 1**, 267 мг, 1 ммоль) в THF (5 мл). Смесь перемешивали и оставляли нагреваться постепенно до комнатной температуры в течение ночи. Раствор затем охлаждали в бане лед-вода, добавляли EtOH (2 мл), затем добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (80 мл). Слои разделяли, органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали досуха, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью 40% гептана/60% EtOAc) с получением (±)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**5A**, 218 мг, 71%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.64 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=7,5 Гц, 1H), 5.94 (t, *J*=8,4 Гц, 1H), 2.87-2.72 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 1H), 1.37 (td, *J*=6.9, 13,9 Гц, 1H), 1.17 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ = -125.5 (s, 1F). MS: 310 [M+H]⁺.

В раствор (±)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфанил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**5A**, 374 мг, 1,2 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли mCPBA (70%, 313 мг, 1,27 ммоль) одной порцией. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного (±)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфинил)-пиридо-[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**5B**), который сразу же без дополнительной очистки использовали на следующей стадии. MS: 308 [M+H]⁺.

К вышеуказанному неочищенному (±)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(метилсульфинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-ону (**5B**, примерно 1,2 ммоль) добавляли DMSO (5 мл), 4-амино-1-метансульфонилпиперидин (CAS# 402927-97-3, 237 мг, 1,33 ммоль) и DIPEA (0,42 мл, 2,42 ммоль). Эту смесь перемешивали при 60°C (температура масляной бани) в атмосфере азота в течение 2 ч. Добавляли уксусную кислоту (69 мкл), и всю реакционную смесь очищали хиральной препаративной СФХ на колонке Chiralpak AD-H 30 мм x 250 мм при 40°C и элюировали подвижной фазой 42% MeOH w/0,05% диэтиламина (об.:об.) в CO₂, поддерживая давление 100 бар, при скорости потока 90 мл/мин, используя УФ-детектирование при 340 нм. После лиофилизации продуктовых фракций соединение **Примера 5** (пик 1, 178 мг, 34%, >99% ee) и соединение **Примера 6** (пик 2, 193 мг, 36%, примерно 98% ee) были получены в виде не совсем белых твердых веществ. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли, но показатели измерений оптического вращения были получены.

Пример 5: (+)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-

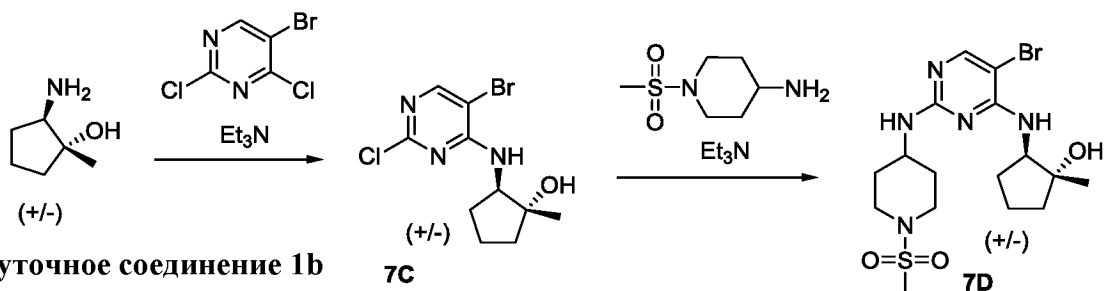
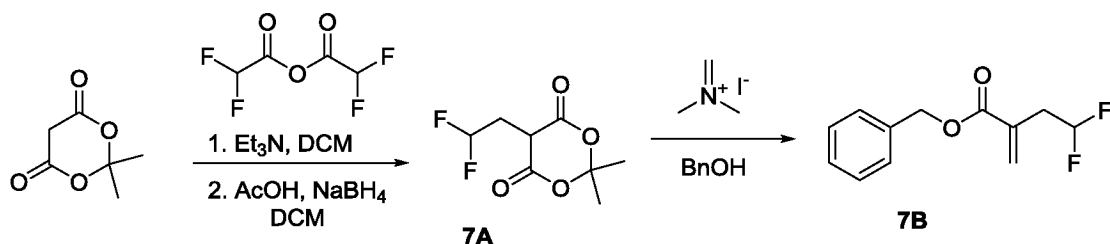
(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он. ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-*d*6) δ = 8.59 (br s, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.69 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.09-3.78 (m, 1H), 3.68-3.44 (m, 2H), 3.01-2.69 (m, 6H), 2.17 (br s, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.73-1.41 (m, 3H), 0.98 (br s, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ = от -134.1 до -138.0 (m, 1F). МС 440 [M+H]⁺. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} = +18,5$ (с 0,1, CHCl₃). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3 4,6 мм x 100 мм при к.т., элюируя подвижной фазой 70% CO₂/30% MeOH, поддерживая давление 120 бар и при скорости потока 4,0 мл/мин. Этот пик имел время удерживания 1,33 мин.

Пример 6: (-)-6-фтор-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он. ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-*d*6) δ = 8.59 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.72-7.58 (m, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.06-3.84 (m, 1H), 3.63-3.48 (m, 2H), 2.96-2.73 (m, 6H), 2.40-2.12 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.73-1.41 (m, 3H), 0.97 (br s, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*6) δ = -136.0 (d, $J=144,2$ Гц, 1F). МС: 440 [M+H]⁺. Оптическое вращение: $[\alpha]_D^{22} = -15,9$ (с 0,2, CHCl₃). Хиральная чистота: примерно 98% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3 4,6 мм x 100 мм при к.т., элюируя подвижной фазой 70% CO₂/30% MeOH, поддерживая давление 120 бар и при скорости потока 4,0 мл/мин. Этот пик имел время удерживания 2,47 мин.

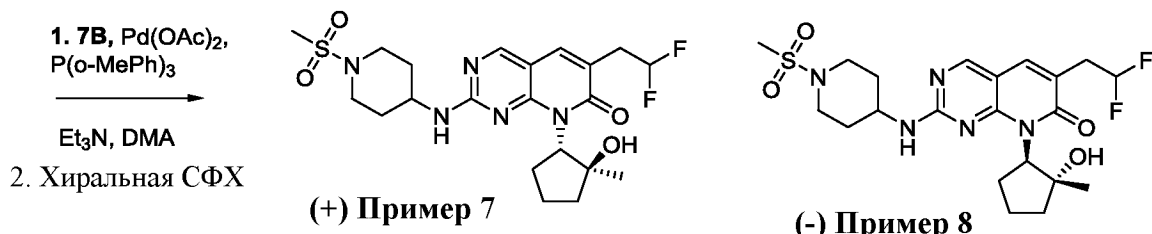
Способ С (реакция сочетания Хека/циклизация)

Пример 7: (+)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он

Пример 8: (-)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



Промежуточное соединение 1b



В раствор 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (кислота Мелдрума, 3,76 г, 26,1 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли дифторуксусный ангидрид (3,25 мл, 26 ммоль), затем добавляли триэтиламин (9,09 мл, 65,2 ммоль). Охлаждающую баню удаляли, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь вливали в делительную воронку, промывали 6 н. HCl и насыщ. водн. раствором NaCl, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат охлаждали до 0°C и подкисляли уксусной кислотой (16,4 мл, 287 ммоль). В эту смесь затем добавляли борогидрид натрия (2,17 г, 57,4 ммоль) тремя порциями в течение 0,5 ч. Реакционную смесь оставляли стоять при 4°C в течение ночи, затем гасили насыщ. водн. раствором NaCl и перемешивали интенсивно в течение 0,5 ч. Дополнительно добавляли воду к растворимому твердому веществу, и слои разделяли. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaCl и концентрировали с получением 5-(2,2-дифторэтил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7A**, 2,78 г, 51%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 6.50-6.17 (m, 1H), 3.70 (t, J=6,2 Гц, 1H), 2.64 (ddt, J=5.1, 6.1, 15,6 Гц, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

Суспензию 5-(2,2-дифторэтил)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (**7A**, 2,78 г, 12,51 ммоль) в бензиловом спирте (10 мл, 97 ммоль) обрабатывали йодидом *N,N*-диметилметиленимина (соль Эшенмозера, 5,86 г, 31,7 ммоль) и нагревали при 65°C в

течение 6 ч. Смесь вливали в МТБЕ и промывали водой (2 х) и насыщ. водн. раствором NaCl. Органический слой концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-20% EtOAc в гептане) с получением бензил-4,4-дифтор-2-метиленбутаноата (**7B**, 2,52 г, 89%) в виде прозрачного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7.40-7.35 (m, 5H), 6.44 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.01 (tt, $J=4.8$, 56,9 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.95-2.83 (m, 2H).

В раствор 2,4-дихлор-5-бром-пиримидина (0,735 г, 3,23 ммоль) в ACN (20 мл) добавляли ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-амино-1-метилциклопентанол (**Промежуточное соединение 1b**, 0,400 г, 3,47 ммоль) и триэтиламин (0,50 мл, 3,6 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 20-70% EtOAc в гептане) с получением ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-[(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклопентанола (**7C**, 0,774 г, 78%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.18 (s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.23 (ddd, $J=5.7$, 8.1, 10,1 Гц, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.93-1.69 (m, 3H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.16 (s, 3H). МС: 306, 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (разделение изотопов Br+Cl).

В раствор ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-[(5-бром-2-хлорпиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклопентанола (**7C**, 300 мг, 0,978 ммоль) в DMSO (0,80 мл) добавляли 4-амино-1-метансульфонилпиперидин (CAS# 402927-97-3, 250 мг, 1,40 ммоль) и DIPEA (0,20 мл, 1,15 ммоль). Эту смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч и до 110°C в течение еще 6 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали DCM, и объединенные органические слои концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 50-90% EtOAc в гептане) с получением ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-[(5-бром-2-{1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил}амино}пиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклопентанола (**7D**, 0,264 г, 60%) в виде белого твердого вещества. МС; 448, 450 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (разделение изотопов Br).

Раствор бензил-4,4-дифтор-2-метиленбутаноата (**7B**, 2,20 г, 9,72 ммоль), ($\pm$)-(1*R**,2*R**)-2-[(5-бром-2-{1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил}амино}пиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклопентанола (**7D**, 235 мг, 0,524 ммоль) и триэтиламина (0,290 мл, 2,10 ммоль) в DMA (5,00 мл) дегазировали продуванием азотом в течение 15 мин. Добавляли ацетат палладия(II) (23,5 мг, 0,105 ммоль) и три(*орто*-толил)фосфин (63,8 мг, 0,210 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения раствора до к.т. добавляли MeOH (1,00 мл), DBU (1,0 мл, 6,4 ммоль) и тиометоксид натрия (65 мг, 0,93 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали под вакуумом и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя

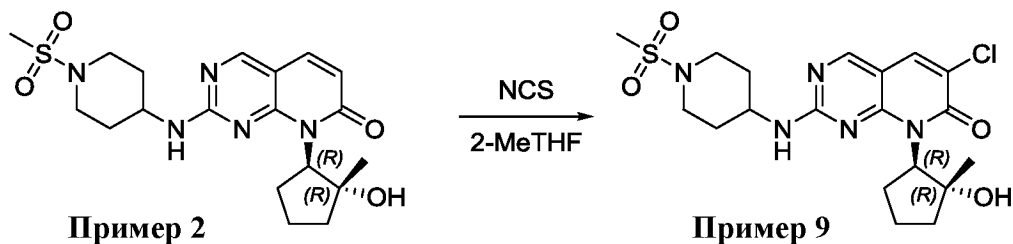
0-10% MeOH в DCM). Полученное темное масло дополнительно очищали препаративной СФХ на колонке Nacalai Cosmosil со связанным 3-гидроксифенилом (20 x 150 мм в.д., размер частиц 5 мкм) при скорости потока 60 мл/мин и с градиентом 15-25% метанола в CO₂ при 3%/мин, с давлением, установленным на 100 бар. Рацемическую смесь разделяли препаративной СФХ на колонке Chiralpak AD-H (250 x 21 мм в.д., размер частиц 5 мкм) с использованием 26% метанола в CO₂ при скорости потока 60 мл/мин и давлении 100 бар с получением соединения **Примера 7** (пик 1, 18,54 мг, 7,2%, >99% ee) и соединения **Примера 8** (пик 2, 19,56 мг, 7,7%, >99% ee) в виде белых порошков. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли, но показатели измерений оптического вращения были получены.

Пример 7: (+)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилцикло-пентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80°C) δ = 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.19 (td, *J*=5.1, 57,2 Гц, 1H), 5.89 (t, *J*=8,6 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.14-1.83 (m, 5H), 1.76-1.53 (m, 3H), 1.00 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*₆) δ = от -114.9 до -114.2 (m, 2F). МС; 486 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² +31,9° (с 0,1, MeOH). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3 (100 x 4,6 мм в.д., 3 мкм), которую элюировали 30% метанолом в CO₂, при давлении 120 бар и при скорости потока 4 мл/мин. Этот пик имел время удерживания 0,91 мин.

Пример 8: (-)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R**,2*R**)-2-гидрокси-2-метилцикло-пентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80°C) δ = 8.58 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.19 (td, *J*=4.8, 57,1 Гц, 1H), 5.89 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 4.02-3.93 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.14-1.82 (m, 5H), 1.76-1.50 (m, 3H), 1.00 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-*d*₆) δ = от -114.6 до -114.4 (m, 2F). МС; 486 [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² -19,3 (с 0,1, MeOH). Хиральная чистота: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Chiralpak AD-3 (100 x 4,6 мм в.д., 3 мкм), которую элюировали 30% метанолом в CO₂, при давлении 120 бар, при скорости потока 4 мл/мин. Этот пик имел время удерживания 1,615 мин.

Способ D (хлорирование по C-6 после циклизации)

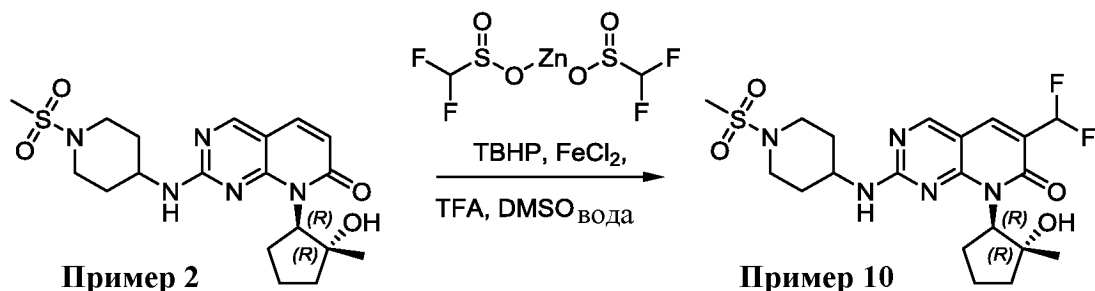
Пример 9: 6-хлор-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



Раствор 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 2**, 4,22 г, 10 ммоль) и NCS (1,53 г, 11 ммоль) в 2-МеТНФ (100 мл) перемешивали в масляной бане при 50°C в течение 44 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли EtOH (1,75 мл, 30 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли EtOAc (120 мл) и промывали смесью воды (15 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (15 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (80 мл). Объединенные органические слои промывали насыщ. водн. раствором NaCl (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. К остатку добавляли этанол (45 мл), и полученную суспензию перемешивали в масляной бане при 55°C в течение 1 ч, затем оставляли постепенно охлаждаться при перемешивании до комнатной температуры в течение ночи. Полученное белое твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOH (3 мл) и сушили в вакууме (примерно 10 мм рт. ст., 50°C) с получением 6-хлор-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 9**, 3,86 г, 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 20°C) δ = 8.71-8.54 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.05-7.65 (m, 1H), 5.91 (t, *J*=8,2 Гц, 1H), 4.46-4.28 (m, 1H), 4.03-3.81 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 2H), 2.98-2.77 (m, 5H), 2.46-2.27 (m, 1H), 2.18 (d, *J*=10,3 Гц, 2H), 1.99-1.77 (m, 4H), 1.75-1.37 (m, 3H), 0.96 (br s, 3H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80°C) δ = 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 5.91 (dd, *J*=7.4, 9,2 Гц, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.70-3.49 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.20 (dt, *J*=8.1, 11,4 Гц, 1H), 2.09 (d, *J*=12,3 Гц, 1H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.01 (s, 3H). МС: 456/458 (картина изотопов Cl) [M+H]⁺. Оптическое вращение: [α]_D²² -31,4 (*c* 0,4, MeOH). Хиральный анализ: >99% ee. Анализ методом хиральной СФХ/МС осуществляли на колонке Phenomenex Lux Cellulose-1 4,6 x 100 мм, 3 мкм, при комнатной температуре, элюируя подвижной фазой 30% MeOH в CO₂, поддерживая давление на выходе 120 бар, при скорости потока 4 мл/мин. Пик продукта имел время удерживания 1,52 мин.

Способ Е (ди- и три-фторметилирование по С-6 после циклизации)

Пример 10: 6-(дифторметил)-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он

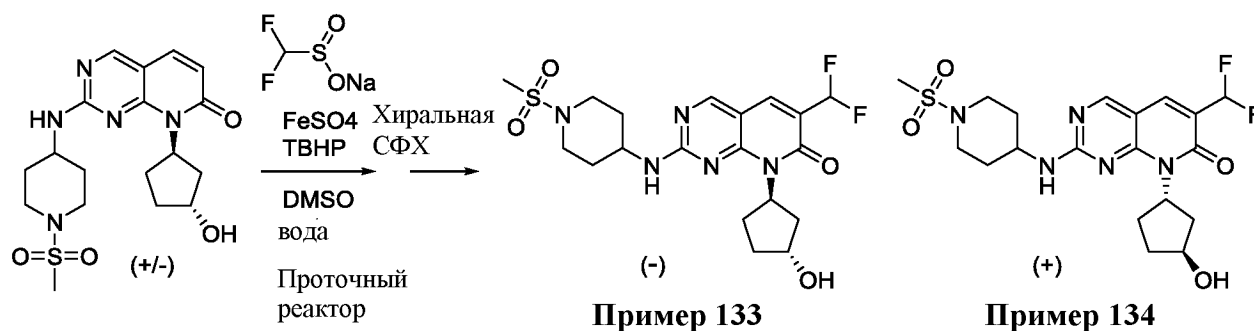


Раствор дифторметансульфината цинка (3,34 г, 11,4 ммоль) и хлорида железа(II) (377 мг, 1,90 ммоль) в воде (10 мл) добавляли порциями в раствор 8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 2**, 1,60 г, 3,80 ммоль) и TFA (0,290 мл, 3,80 ммоль) в DMSO (60 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь обрабатывали TBHP (70% масс. раствор в воде, 0,400 мл, 342 мг, 3,80 ммоль), что вызывало небольшое увеличение внутренней температуры до 32°C. Перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 19 ч, и в это время анализ методом ЖХ-МС показал конверсию примерно 30%. Добавляли вторую порцию раствора TBHP (0,400 мл, 342 мг, 3,80 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 3 ч. Добавляли третью порцию раствора TBHP (0,400 мл, 342 мг, 3,80 ммоль), и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 45 мин, и в это время анализ методом ЖХ-МС показал конверсию примерно 50%. Добавляли дополнительное количество дифторметансульфината цинка (1,1 г, 3,7 ммоль) и раствора TBHP (0,400 мл, 342 мг, 3,80 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. В это время анализ методом ЖХ-МС показал конверсию примерно 90%. Реакционный раствор вливали в смесь 10%-ный водн. раствора натрий-EDTA и льда и экстрагировали EtOAc (50 мл). Водный слой насыщали NaCl и экстрагировали дополнительно EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали разбавленным водн. раствором натрий-EDTA (50 мл) и насыщ. водн. раствором NaCl (50 мл). Темно-синий органический слой обрабатывали активированным углем и сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток (1,49 г пены) очищали препаративной СФХ (колонка Diol/Monol с использованием MeOH/CO₂) с получением 6-(дифторметил)-8-[(1*R*,2*R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 10**, 568 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.00-6.50 (m, 1H), 5.87 (t, *J*=8,3 Гц, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.06-3.89

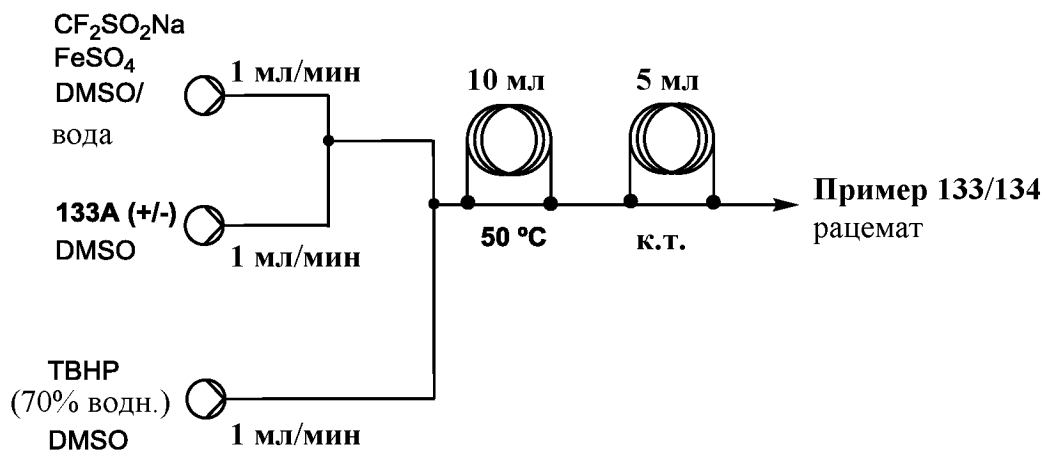
(m, 1H), 3.62 (t, $J=11,7$ Гц, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.27-2.14 (m, 1H), 2.10 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 2.04-1.93 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 2H), 1.69-1.55 (m, 1H), 1.03 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO- d_6) δ = от -125.7 до -113.3 (m, 2F). ^{13}C ЯМР (101 МГц, DMSO- d_6) Shift 159.5, 159.2, 154.9, 133.4, 110.3, 102.6, 102.0, 78.9, 61.5, 45.8, 43.0, 42.8, 40.2, 32.9, 28.5, 25.1, 22.2, 21.8. МС: 472 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Оптическое вращение: $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -35,8 (c 0,7, MeOH); $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -25,3 (c 0,6, CHCl_3). Хиральный СФХ анализ: >99% ee. Время удерживания 2,78 мин на колонке Phenomenex Lux Cellulose-1 4,6 x 100 мм, 3 мкм (температура окружающей среды); подвижная фаза: 15% MeOH в CO_2 , 120 бар, 4 мл/мин.

Пример 133: (-)-6-(дифторметил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он

Пример 134: (+)-6-(дифторметил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



В проточном реакторе, установленном согласно схеме, приведенной ниже, готовили и пропускали через соответствующие смесительные клапаны со скоростью 1 мл/мин следующие растворы: *трет*-бутил-гидропероксид (ТВНР, 0,632 г, 4,91 ммоль, 0,675 мл) в 29 мл DMSO; дифторметансульфинат натрия (882 мг, 6,39 ммоль) и сульфат железа (11,2 мг, 0,0737 ммоль) в 3 мл воды + 27 мл DMSO; и (±)-8-[3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (синтезированный из **Промежуточного соединения 8** способом, описанным в **Примере 1**, 500 мг, 1,23 ммоль) в 30 мл DMSO.



DMSO раствор, содержащий смесь продуктов, собирали в одном сосуде. После того, как раствор субстрата был израсходован, смесь продуктов выливали на раствор этилендиаминтетрауксусной кислоты (1,080 г, 3,68 ммоль) и бикарбоната натрия (2,4 г, 28,57 ммоль) в 150 мл воды и льда, и полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали рассолом (3 x 100 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Неочищенный концентрат загружали в силикагелевую колонку и элюировали смесью этилацетат/гептан 0-80%. Фракции, содержащие продукт, объединяли и упаривали с получением желтого твердого вещества. Энантиомеры разделяли методом СФХ с использованием колонки Chiralpak AD-H 21 x 250 мм при 40°C, элюируя 20% IPA в CO₂ и поддерживая давление 120 бар при скорости потока 85 мл/мин.

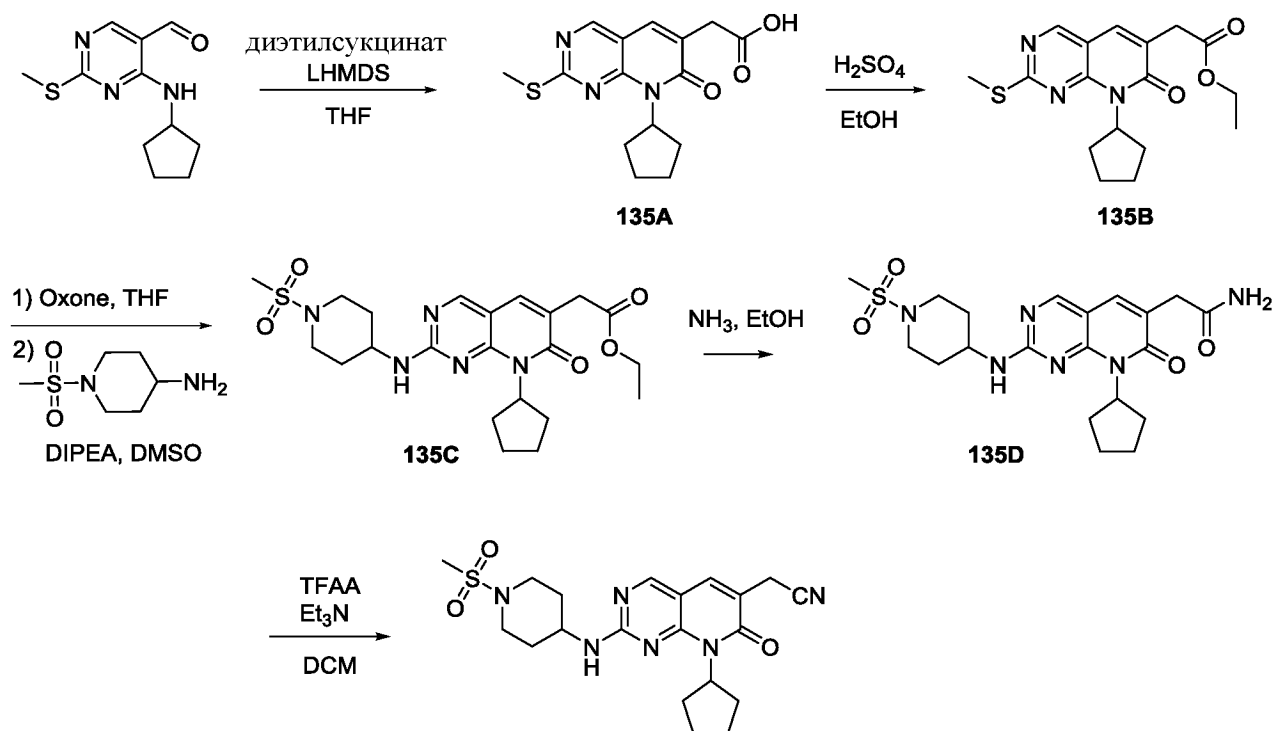
Пример 133: (-)-6-(дифторметил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (82 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.76 (d, *J*=18,8 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.21-7.98 (m, 1H), 6.87 (t, *J*=55,5 Гц, 1H), 6.23-6.02 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.12-3.83 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, *J*=6,6 Гц, 2H), 2.94-2.81 (m, 5H), 2.42-2.10 (m, 2H), 2.09-1.87 (m, 3H), 1.75-1.52 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ = от -120.0 до -115.8 (m, 2F). МС: 485 [M+H]⁺, Оптическое вращение [α]_D²² -15,6 (с 0,1, MeOH); >99% ee. Время удерживания 1,828 мин в колонке Chiralpak AD-3 4,6 x 100 мм, 3 мкм, подвижная фаза 20% IPA; 120 бар при 4 мл/мин.

Пример 134: (+)-6-(дифторметил)-8-[(1*R**,3*R**)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (76 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.76 (d, *J*=18,7 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.22-7.97 (m, 1H), 6.87 (t, *J*=55,3 Гц, 1H), 6.21-6.01 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.13-3.83 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, *J*=5,9 Гц, 2H), 2.92-2.81 (m, 5H), 2.41-2.13 (m, 2H), 2.11-1.89 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-*d*₆) δ = от -121.8 до

-115.6 (m, 2F). МС: 485 $[M+H]^+$, Оптическое вращение $[\alpha]_D^{22} +14,8$ (с 0,1, MeOH); >99% ee. Время удерживания 3,08 мин в колонке Chiralpak AD-3 4,6 x 100 мм, 3 мкм, подвижная фаза 20% IPA; 120 бар при 4 мл/мин.

Метод F (амидирование после циклизации и дегидрирование до нитрила)

Пример 135: (8-циклопентил-2- $\{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино\}$ -7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетонитрил



Пример 135

Диэтилсукцинат (6,61 г, 37,9 ммоль) добавляли по каплям в охлажденный ($-70^\circ C$) раствор LiHMDS (1,0 М в THF, 75,8 мл, 75,8 ммоль) в THF (100 мл). После перемешивания в течение 10 минут добавляли раствор 4-(циклопентиламино)-2-(метилсульфанил)пиримидин-5-карбальдегида [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2371] (6,00 г, 25,3 ммоль) в THF (40 мл), и смесь перемешивали при $-70^\circ C$ в течение 30 минут. Раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь распределяли между водой (100 мл) и EtOAc (200 мл), и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). По данным ТСХ продукт не наблюдался в объединенных органических слоях. Водный слой подкисляли до pH 2 концентрированной HCl. Полученный осадок собирали фильтрованием под разрежением, промывали водой и петролевым эфиром, сушили в вакууме и затем очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 2-5% MeOH в DCM) с получением 2-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)уксусной

кислоты (**135A**, 5,00 г, 62%) в виде желтого твердого вещества.

Суспензию 2-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)уксусной кислоты (**135A**, 5,00 г, 15,7 ммоль) в EtOH (80 мл) обрабатывали концентрированной серной кислотой (5 мл) и нагревали до 80°C в течение 18 ч с получением прозрачного желтого раствора. После охлаждения до комнатной температуры раствор концентрировали досуха, остаток растворяли в DCM (100 мл) и подщелачивали до pH примерно 8 насыщ. водн. раствором Na₂CO₃. Слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя 0-20% EtOAc в DCM) с получением этил-2-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетата (**135B**, 4,90 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.

В условиях способа, описанного в Примере 1, соединение **135B** использовали для получения этил-2-(8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетата (**135C**, примерно 87%-ная чистота) в виде неочищенной желтой смолы. Образец этой неочищенной смолы (150 мг, 0,31 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл), и безводный газообразный аммиак барботировали в течение 10 минут. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры растворитель выпаривали, и остаток очищали препаративной ЖХВД [колонка: DuraShell 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 25% ACN в воде (0,05% гидроксида аммония об./об.) до 45% ACN в H₂O (0,05% гидроксида аммония об./об.)] с получением 2-(8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил)амино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетамида (**135D**, 40 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.59 (s., 1H), 7.85-7.49 (m, 2H), 7.35 (s., 1H), 6.86 (s., 1H), 5.93-5.75 (m, 1H), 4.07-3.80 (m, 1H), 3.57 (d, *J*=11,0 Гц, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.93-2.82 (m, 5H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.79-1.55 (m, 6H). МС: 448,9 [M+H]⁺.

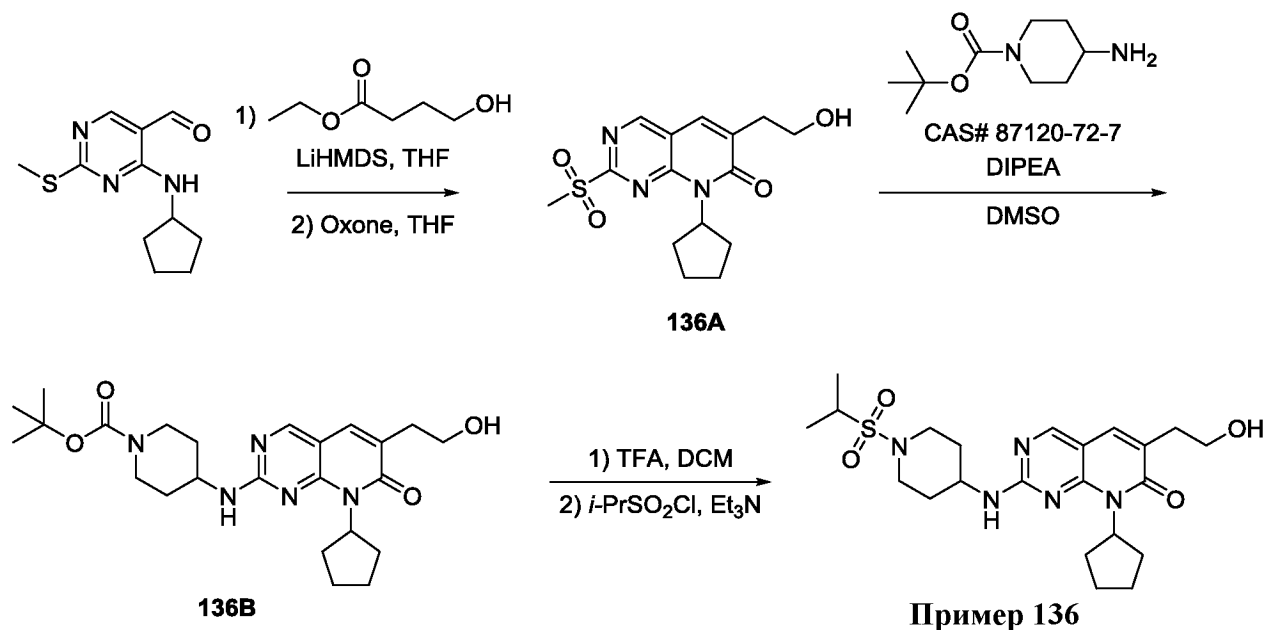
Второй эксперимент (**135C**, 260 мг, 0,54 ммоль) в этаноле (120°C в течение 12 ч) привел к получению неочищенного соединения **135D** (200 мг примерно 60%-ной чистоты) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без очистки в последующей реакции дегидратирования.

Охлажденный (0°C) раствор неочищенного 2-(8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил)амино)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетамида (**135D**, 100 мг, 0,13 ммоль) и триэтиламина (67,7 мг, 0,67 ммоль) в DCM (5 мл) обрабатывали ангидридом трифторуксусной кислоты (56,2 мг, 0,27 ммоль).

Охлаждающую баню удаляли, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную желтую суспензию промывали деионизированной водой (20 мл), затем насыщ. водн. раствором NaCl. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Этот неочищенный продукт объединяли с продуктом другого эксперимента (начиная с 80 мг, 0,11 ммоль, соединения **135D**) для очистки препаративной ЖХВД [колодка: DuraShell 150 x 25 мм x 5 мкм; подвижная фаза: от 36% ACN в воде (0,05% гидроксида аммония об./об.) до 56% ACN в H₂O (0,05% гидроксида аммония об./об.)] с получением (8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)ацетонитрила (**Пример 135**, 27,1 мг, 26%-ный выход для объединенных партий) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.49 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 5.87 (quin, *J*=8,9 Гц, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.92-3.73 (m, 2H), 3.66 (d, *J*=1,0 Гц, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (br s, 2H), 2.21 (br d, *J*=9,8 Гц, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.86 (br d, *J*=9,5 Гц, 2H), 1.70 (br s, 4H). MS: 431 [M+H]⁺.

Способ G (функционализация пиперидина после циклизации)

Пример 136: 8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-2-{[1-(пропан-2-илсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



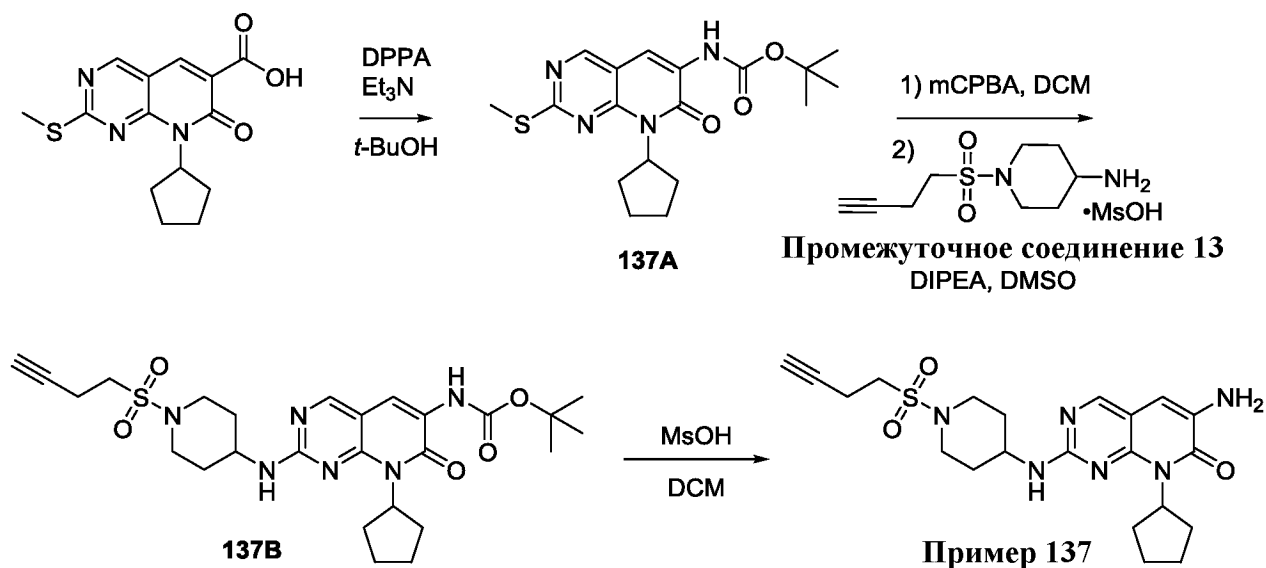
8-Циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-2-(метилсульфонил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (**136A**) синтезировали из 4-(циклопентиламино)-2-(метилсульфонил)пиримидин-5-карбальдегида [VanderWel, et al. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 2371] и этил-γ-гидроксипропионата способом, описанным в **Примере 4**. Раствор **136A** (95 мг, 0,284 ммоль),

трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилата [CAS# 87120-72-7] (78,9 мг, 0,394) и DIPEA (0,187 мл, 1,13 ммоль) в DMSO (2,5 мл) нагревали при 65°C в течение 15 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (8 мл), EtOAc (5 мл) и 4M NaOH (1 мл) и разделяли. Органический слой концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-4-((8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (**136B**, 130 мг, 100%), который использовали без дополнительной очистки. МС: 458 [M+H]⁺.

Трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26 ммоль) добавляли в раствор неочищенного *трет*-бутил-4-((8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (**136B**, 130 мг, 0,284 ммоль) в дихлорметане (6 мл). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в дихлорметане (6 мл). Добавляли триэтиламин (0,238 мл, 1,70 ммоль) и изопропилсульфонилхлорид (0,035 мл, 0,313 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 минут снова добавляли изопропилсульфонилхлорид (0,015 мл, 0,134 ммоль), и еще через 20 мин добавляли дополнительное количество изопропилсульфонилхлорида (0,030 мл, 0,269 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 15 минут, затем гасили 4 н. NaOH (0,6 мл) и интенсивно перемешивали. После экстракции дихлорметаном и очистки препаративной СФХ получили 8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-2-{[1-(пропан-2-илсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (**Пример 136**, 28,3 мг, 22%) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80°C) δ = 8.51 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, *J*=4,4 Гц, 1H), 5.85 (quin, *J*=8,9 Гц, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.70 (d, *J*=13,0 Гц, 2H), 3.63 (t, *J*=6,5 Гц, 2H), 3.31 (td, *J*=6.8, 13,6 Гц, 1H), 2.62 (t, *J*=6,5 Гц, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.06-1.91 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.70-1.56 (m, 4H), 1.27 (d, *J*=6,7 Гц, 6H). 1H перекрыт H₂O. МС: 464 [M+H]⁺.

Способ Н (перегруппировка Курциуса по С-6)

Пример 137: 6-амино-2-{[1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-циклопентилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



Дифенилфосфорилазид (5,41 г, 19,6 ммоль) добавляли при комнатной температуре в раствор 8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоновой кислоты [Toogood, et al. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2388-2406] (5,0 г, 16,37 ммоль) и триэтиламина (1,99 г, 19,6 ммоль) в *трет*-бутаноле (60 мл). Полученную суспензию перемешивали при 79°C в течение 18 ч. Твердое вещество удаляли фильтрованием. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (50 мл), и объединенные фильтраты концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат) с получением *трет*-бутил-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)-карбамата (**137A**, 4,1 г, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 8.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.04-6.00 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.07-2.05 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 2H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.50 (s, 9H). МС: 377 [M+H]⁺.

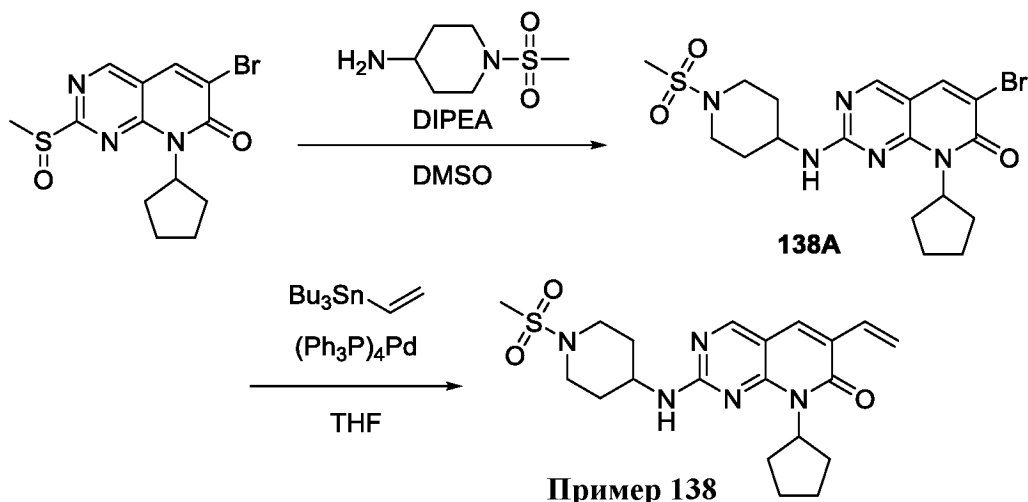
В раствор *трет*-бутил-(8-циклопентил-2-(метилтио)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)карбамата (**137A**, 495 мг, 1,3 ммоль) в DCM (13 мл) добавляли mCPBA (примерно 70%, 389 мг, 1,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли DCM (30 мл) и промывали насыщенным раствором Na₂SO₃ (10 мл) и затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением белого твердого вещества, которое представляло собой смесь 9:1 сульфоксидного и сульфонового промежуточных соединений. МС: 393 ([M+H]⁺ сульфоксид) и 409 ([M+H]⁺ сульфон). Часть этой смеси (235 мг, 0,6 ммоль) растворяли в DMSO (3 мл). Добавляли диизопропилэтиламин (0,52 мл, 3 ммоль) и 1-(бут-3-ин-1-

илсульфонил)пиперидин-4-аминметансульфонат (**Промежуточное соединение 13**, 225 мг, 0,72 ммоль). Смесь нагревали при 55°C в течение 16 ч, затем при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и DCM (30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью этилацетат/гептан) с получением *трет*-бутил-(2-((1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)карбамата (**137B**, 166 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.65 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75-7.36 (m, 1H), 5.92 (br s, 1H), 4.02-3.80 (m, 1H), 3.62 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 3.28-3.23 (m, 2H), 3.08-2.92 (m, 3H), 2.59 (dt, *J*=2.7, 7,5 Гц, 2H), 2.37-2.09 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 4H), 1.79 (d, *J*=4,6 Гц, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.47 (s, 9H). МС: 545 [M+H]⁺.

Раствор *трет*-бутил-(2-((1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-6-ил)карбамата (**137B**, 166 мг, 0,29 ммоль) и метансульфоновой кислоты (195 мкл, 2,9 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Раствор концентрировали досуха, и остаток обрабатывали льдом (10 г) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл), что вызывало газовыделение. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, затем твердое вещество собирали фильтрованием. Осадок промывали водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу (45°C, 10 мм рт. ст.) с получением 6-амино-2-{[1-(бут-3-ин-1-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-циклопентилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 137**, 119 мг, 91%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 8.41 (s, 1H), 7.16 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.93 (t, *J*=8,7 Гц, 1H), 5.70-4.31 (m, 2H), 3.89 (br s, 1H), 3.61 (d, *J*=12,5 Гц, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.07-2.94 (m, 3H), 2.59 (dt, *J*=2.4, 7,4 Гц, 2H), 2.30-2.21 (m, 2H), 2.08-1.89 (m, 4H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 4H). МС: 445 [M+H]⁺.

Способ I (Pd-катализируемое перекрестное связывание по C-6)

Пример 138: 8-циклопентил-6-этинил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



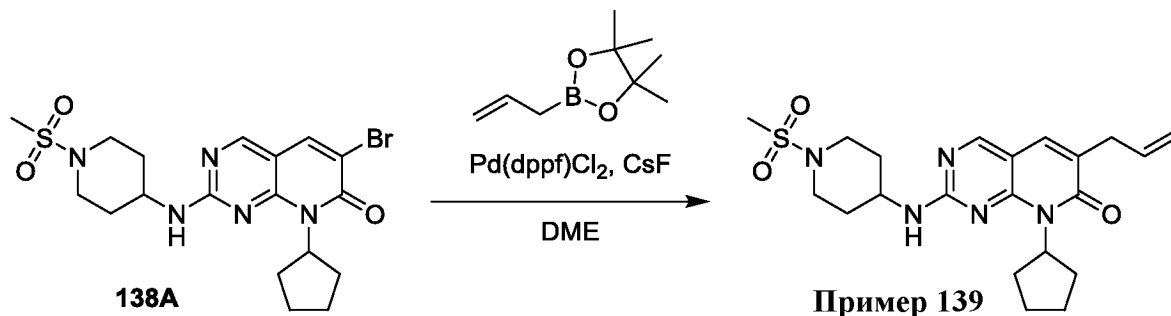
6-Бром-8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (**138A**) синтезировали из 6-бром-8-циклопентил-2-(метилсульфинил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она [Toogood, et al. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 2388-2406] способом, описанным в **Примере 1**. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.55-8.68 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79-8.09 (m, 1H), 5.74-6.10 (m, 1H), 3.80-4.16 (m, 1H), 3.57 (d, J =11,2 Гц, 2H), 2.76-3.00 (m, 5H), 2.20-2.35 (m, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.77 (br s, 2H), 1.61 (d, J =11,4 Гц, 4H). МС: 470/472 (разделение изотопов Br, $[\text{M}+\text{H}]^+$).

Раствор 6-бром-8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)-пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**138A**, 5,00 г, 12,0 ммоль) и три-*n*-бутил(этенил)станнана (3,80 г, 12,0 ммоль) в THF (100 мл, 0,1М) дегазировали азотом, затем добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (692 мг, 0.599 ммоль). Смесь нагревали при 65°C в течение 48 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали на диоксиде кремния (элюируя смесью 0-20% этилацетат/дихлорметан). Продукт затем подвергали перекристаллизации из смеси DCM/диэтиловый эфир (1/10, 50 мл) с получением 8-циклопентил-6-этенил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 138**, 2,5 г, 50%), все еще содержащего 10% трифенилфосфина оксида.

Для биологического тестирования образец этой партии (102 мг, 0,244 ммоль) дополнительно очищали препаративной СФХ с получением аналитически чистого 8-циклопентил-6-этенил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 138**, 76,48 мг, выделение 75%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.44 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.89 (dd, J =11.25, 17.73 Гц, 1H), 5.79-5.99 (m, 2H), 5.12-5.44 (m, 2H), 3.95-4.17 (m, 1H), 3.81 (d, J =12,2 Гц, 2H), 2.90-3.06 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.27-2.47 (m, 2H), 2.21 (dd, J =3.06, 13.08 Гц, 2H), 2.00-2.13

(m, 2H), 1.80-1.91 (m, 2H), 1.64-1.79 (m, 4H). МС: 418 [M+H]⁺.

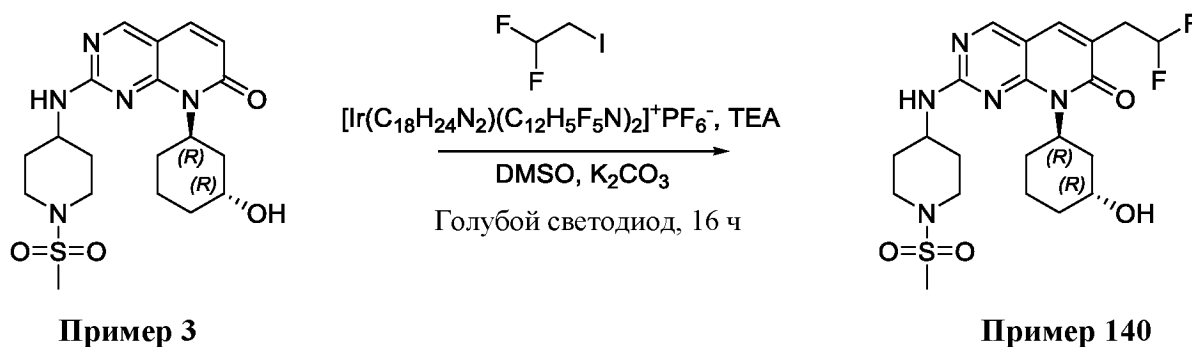
Пример 139: 8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он



В сосуд с мешалкой добавляли 6-бром-8-циклопентил-2-((1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил)амино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (**138A**, 470 мг, 1 ммоль), DME (10 мл, 0,1 М), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-2-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолан (281 мкл, 1,5 ммоль), CsF (304 мг, 2 ммоль) и PdCl₂(dppf) (37 мг, 0,05 ммоль). Смесь дегазировали азотом в течение 1 минуты, затем сосуд закрывали и помещали в нагревательный блок при 80°C и нагревали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл). Органический слой отделяли, и продукт экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали на диоксиде кремния (элюировали смесью гептан/этилацетат) с получением 8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(проп-2-ен-1-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 139**, 154 мг, 40%) в виде слегка окрашенного твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.58 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.95 (tdd, *J*=6.69, 10.16, 17.04 Гц, 1H), 5.05-5.19 (m, 2H), 3.57 (d, *J*=12,2 Гц, 3H), 3.18 (d, *J*=6,6 Гц, 2H), 2.79-2.96 (m, 7H), 1.99 (s, 6H), 1.53-1.69 (m, 4H). МС: 432 [M+H]⁺.

Способ J (радикальное присоединение по С-6)

Пример 140: 6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он

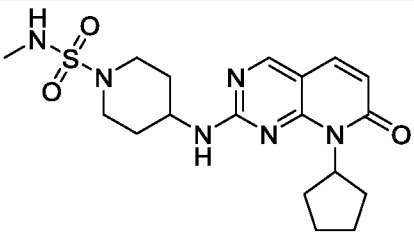
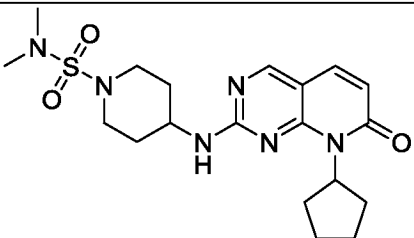
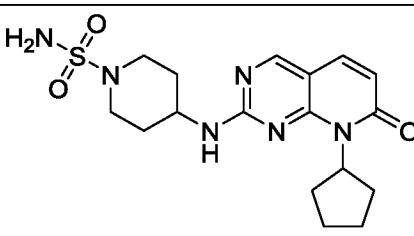


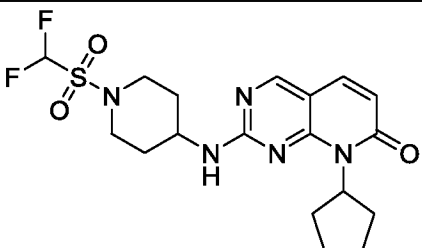
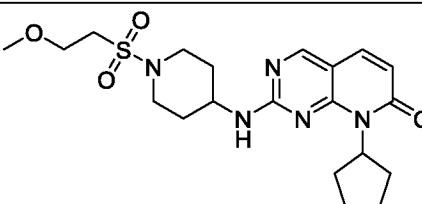
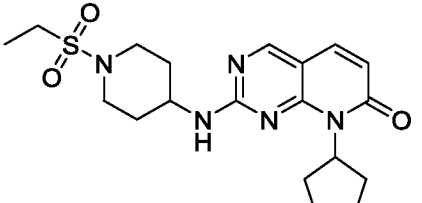
В раствор 8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 3**, 0,161 г, 0,382 ммоль) в DMSO (1,5 мл) добавляли гексафторфосфат (4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-*kN*)фенил-*kC*]иридия(III) (0,012 г, 0,0107 ммоль), 1,1-дифтор-2-йодэтан (0,27 мл, 3,1 ммоль), карбонат калия (0,150 г, 0,960 ммоль) и триэтиламин (30 мкл, 0,22 ммоль). Через эту смесь барботировали азот в течение десяти минут, и затем сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь облучали голубым светом (Kessil, H150-Blue, 34 Вт) в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали, и остаток очищали препаративной ЖХВД (колонки Waters СФХ 200 Glacier/2-Cosmosil 3НОР 150 x 21,1 мм в.д., 5 мкм, соразтворитель метанол. 14% В в течение 2,5 мин, до 22% за 7,5 мин, до 50% за 1 мин, выдержка 1 мин при 100 бар, 35°C, 80 г/мин) с получением 6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1*R*,3*R*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-она (**Пример 140**, 29,35 мг, 16%-ный выход). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 8.58 (s, 1H), 7.85 (d, *J*=7,0 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.22 (tt, *J*=4.8, 57,2 Гц, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.66-3.55 (m, 2H), 3.02 (dt, *J*=4.0, 17,1 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.18-1.38 (m, 11H). МС: 486 [M+H]⁺. [α]_D²² +18,0 (с 0,1, MeOH).

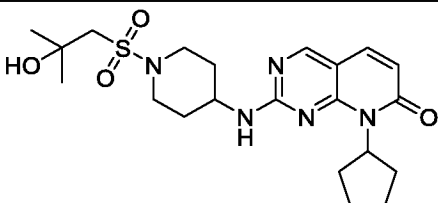
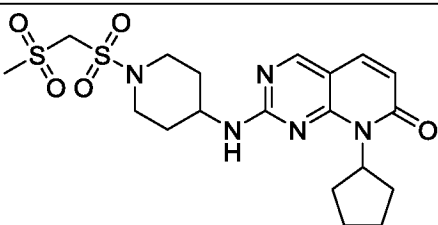
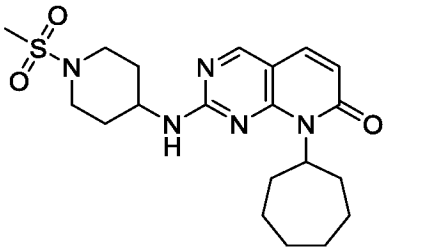
Дополнительные соединения по изобретению были получены путем модификации способов, проиллюстрированных в данном документе. За исключением тех случаев, когда указано иное, все соединения, имеющие хиральные центры, получали и/или выделяли в виде единственного энантиомера, имеющего известную относительную конфигурацию. Соединения, отмеченные фразой “абсолютная стереохимия неизвестная” обычно получали из рацемических промежуточных соединений и перед определением характеристик и тестированием разделяли на индивидуальные энантиомеры подходящим методом хиральной препаративной СФХ. В тех случаях, когда абсолютная стереохимия не известна для пары энантиомеров, стереохимия, представленная в Таблице 1, присвоена на основе показателя оптического вращения ([α]_D²⁰) и относительной биологической активности по аналогии с соединениями, имеющими известную абсолютную конфигурацию. Соединения, отмеченные фразой “абсолютная стереохимия известная” обычно получали из хиральных промежуточных соединений, имеющих известную стереохимию.

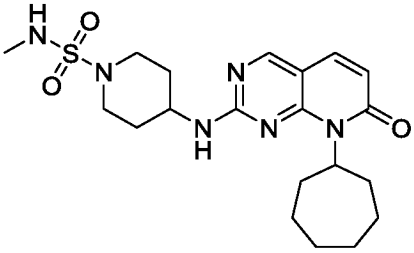
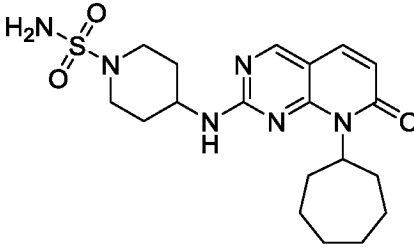
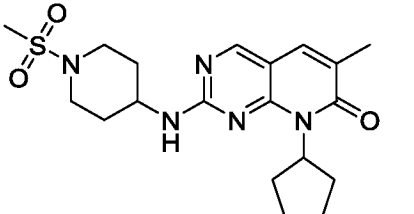
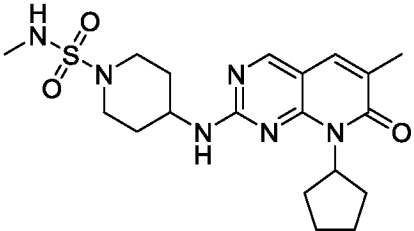
Выбранные соединения и их соответствующие характеристики представлены ниже в Таблице 1.

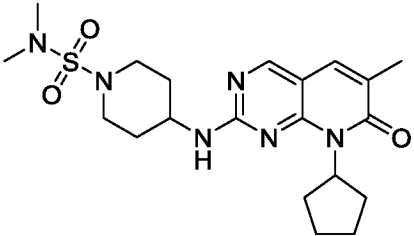
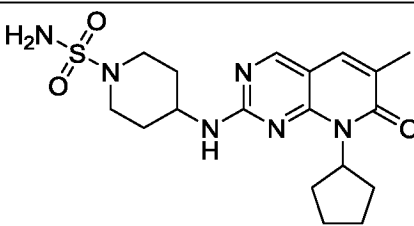
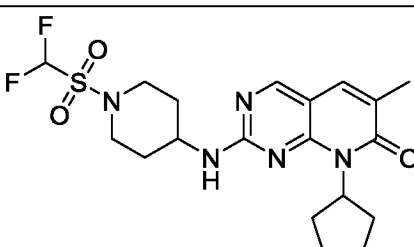
Таблица 1

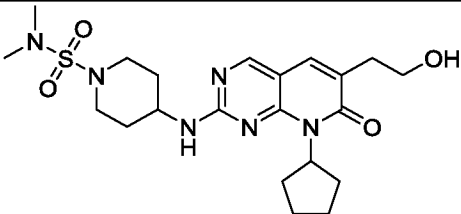
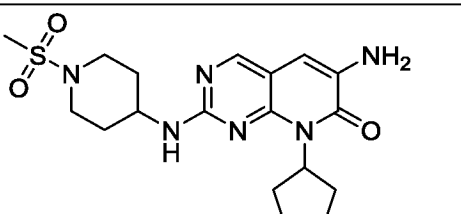
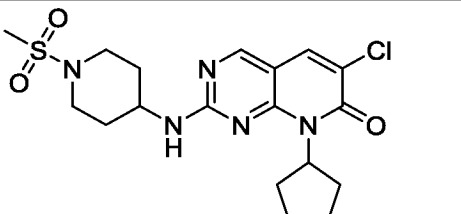
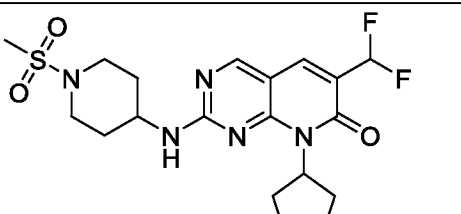
Пр. № (Способ)	Структура/Название согласно номенклатуре ИУПАС	ЖХ-МС [M+H] ⁺	¹ H ЯМР (м.д.); ¹⁹ F ЯМР (м.д.); оптическое вращение; примечания по стереохимии
1-10	в тексте о способах		
11 (A)	 4-[(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	407	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.84 (quin, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5.53-5.12 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2.37 (br s, 2H), 2.16 (dd, <i>J</i> =3.5, 13,1 Гц, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.75-1.63 (m, 4H)
12 (A)	 4-[(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-1-сульфонамид	421	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.40 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.84 (quin, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.72 (d, <i>J</i> =13,1 Гц, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.37 (br s, 2H), 2.14 (dd, <i>J</i> =3.5, 13,1 Гц, 2H), 2.03 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 4H)
13 (A)	 4-[(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-1-	393	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.61-8.58 (m, 1H), 7.87-7.66 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.24-6.21 (m, 1H), 5.87-5.73 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.73-1.56 (m, 6H)

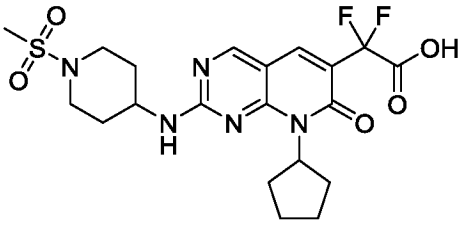
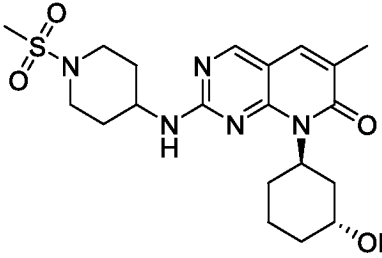
	сульфонамид		
14 (A)	 8-циклопентил-2-({1- [(дифторметил)сульфонил]- пиперидин-4- ил}амино)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	428	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.40 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 6.42-6.30 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.83 (quin, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5.40 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.99 (d, <i>J</i> =13,1 Гц, 2H), 3.29 (t, <i>J</i> =11,5 Гц, 2H), 2.35 (br s, 2H), 2.24-2.13 (m, 2H), 2.02 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.67 (br s, 4H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -123.3 (br s, 2F)
15 (A)	 8-циклопентил-2-({1-[(2- метоксиэтил)сульфонил]- пиперидин-4- ил}амино)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.84 (quin, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.84-3.71 (m, 4H), 3.45-3.37 (m, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> =5,8 Гц, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.38 (br s, 2H), 2.15 (dd, <i>J</i> =3.5, 13,1 Гц, 2H), 2.02 (br s, 2H), 1.91- 1.79 (m, 2H), 1.68 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 4H)
16 (A)	 8-циклопентил-2-{{1- (этилсульфонил)пиперидин-4- ил}амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	406	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.84 (quin, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5.33 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 2H), 3.09-2.92 (m, 4H), 2.45-2.24 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.03 (br s, 2H), 1.91-1.79 (m, 2H), 1.63-1.62 (m, 1H), 1.77-1.62

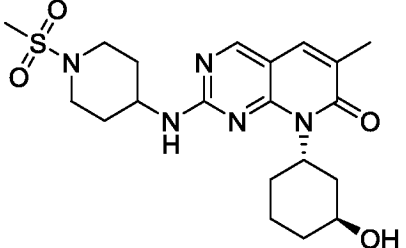
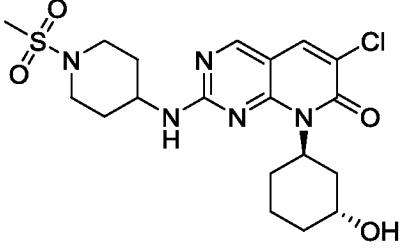
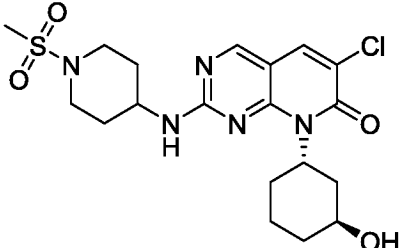
			(m, 3H), 1.39 (t, $J=7,4$ Гц, 3H)
17 (A)	 8-циклопентил-2-({1-[(2-гидрокси-2-метилпропил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	450	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7.43 (d, $J=5,4$ Гц, 1H), 6.20 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5.81 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.64 (td, $J=3,4, 12,0$ Гц, 2H), 3.14 (s, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.39-2.26 (m, 2H), 2.03-1.92 (m, 4H), 1.84-1.72 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 4H), 1.34 (s, 6H)
18 (A)	 8-циклопентил-2-[(1-{[(метилсульфонил)метил]-сульфонил}пиперидин-4-ил)амино]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.55 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 6.20 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5.81 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.74 (td, $J=3,4, 12,8$ Гц, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 4H)
19 (A)	 8-циклогептил-2-{{1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил}амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	420	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.56 (br s, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.66 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 6.35-6.12 (m, 1H), 5.68-5.21 (m, 1H), 4.03-3.75 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.92-2.80 (m, 5H), 2.59 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.76 (br s, 2H), 1.70-1.54 (m, 8H), 1.49 (br s, 2H)

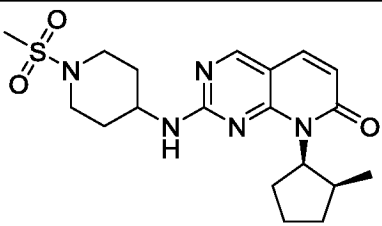
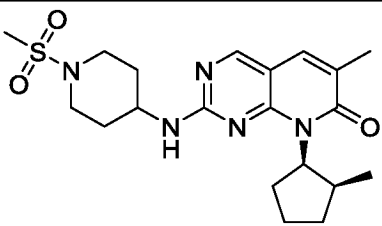
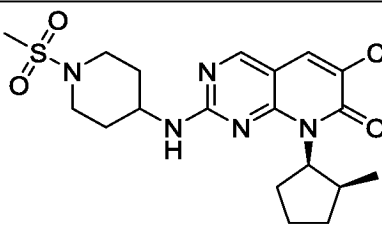
20 (A)	 4-[(8-циклогептил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	435	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.42-7.39 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.39-6.34 (m, 1H), 5.56-5.31 (m, 2H), 4.18-4.17 (m, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 2H), 3.06-3.01 (t, <i>J</i>=11,0 Гц, 2H), 2.77 (d, <i>J</i>=5,6 Гц, 3H), 2.59-2.56 (m, 2H), 2.20-2.18 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 10H), 1.55-1.46 (m, 2H)
21 (A)	 4-[(8-циклогептил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-1-сульфонамид	421	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.56 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 6.84-6.78 (m, 2H), 6.24-6.18 (m, 1H), 5.56-5.28 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.51 (br s, 2H), 2.62-2.59 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 12H)
22 (A)	 8-циклопентил-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	406	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.52 (br s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 6.00-5.73 (m, 1H), 4.06-3.76 (m, 1H), 3.56 (br s, 2H), 2.96-2.80 (m, 5H), 2.37-2.11 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 7H), 1.74 (br s, 2H), 1.67-1.47 (m, 4H)
23 (A)	 4-[(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	421	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.35 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 5.89 (quin, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 5.28 (br s, 1H), 4.20 (q, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i>=12,5 Гц, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H),

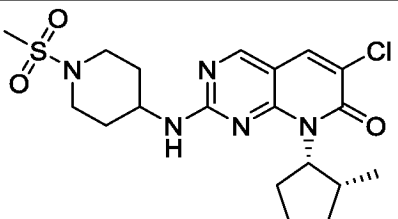
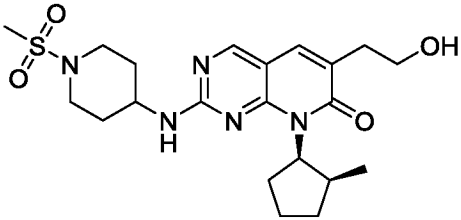
	оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]- <i>N</i> -метилпиперидин-1-сульфонамид		2.77 (d, $J=5,3$ Гц, 3H), 2.35 (br s, 2H), 2.22-2.12 (m, 5H), 2.04 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 2H), 1.68 (m, 4H)
24 (A)	 4-[(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-1-сульфонамид	435	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.35 (s, 1H), 7.30 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 5.89 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 5.24 (br s, 1H), 4.03 (d, $J=5,8$ Гц, 1H), 3.72 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2.98-3.11 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.33 (d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2.10-2.19 (m, 5H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.68-1.76 (m, 2H), 1.56-1.65 м.д. (m, 2H)
25 (A)	 4-[(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил)амино]пиперидин-1-сульфонамид	407	^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 8.50 (s, 1H), 7.66-7.53 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.87-5.78 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 2.65-2.59 (m, 2H), 2.32-2.16 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 7H), 1.72-1.54 (m, 6H)
26 (A)	 8-циклопентил-2-({1-[(дифторметил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	442	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.88 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 5.22 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.98 (d, $J=13,6$ Гц, 2H), 3.30 (t, $J=11,5$ Гц, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.23-2.13 (m, 5H), 2.05 (br s, 2H), 1.90-1.79 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 4H) ^{19}F ЯМР (377 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ = -123.2 (s, 2F)

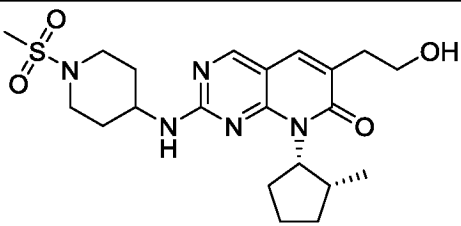
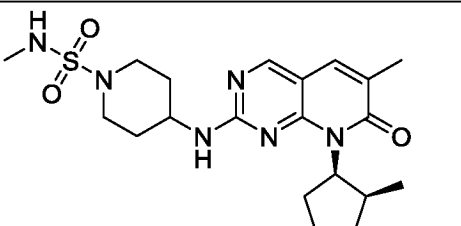
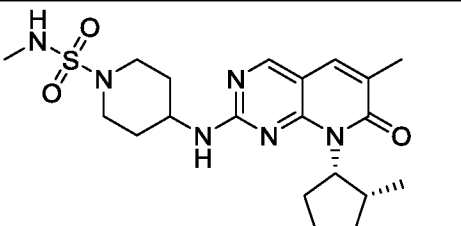
27 (A)	 4-{[8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил]амино}-<i>N,N</i>-диметилпиперидин-1-сульфонамид	488 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.88 (quin, <i>J</i>=8,9 Гц, 1H), 5.58-5.06 (m, 1H), 4.12-3.95 (m, 1H), 3.86 (d, <i>J</i>=4,8 Гц, 2H), 3.76-3.60 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 8H), 2.34 (br s, 2H), 2.14 (dd, <i>J</i>=3.3, 13,1 Гц, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 2H), 1.71-1.54 (m, 4H)
28 (H)	 6-амино-8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	407	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.40 (s, 1H), 7.13 (d, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.02-5.85 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.86 (br s, 1H), 3.55 (d, <i>J</i>=12,1 Гц, 2H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.28 (d, <i>J</i>=10,4 Гц, 2H), 1.97 (d, <i>J</i>=11,0 Гц, 4H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.69-1.51 (m, 4H)
29 (D)	 6-хлор-8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	426	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.68-8.51 (m, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.01-7.58 (m, 1H), 6.09-5.70 (m, 1H), 4.12-3.76 (m, 1H), 3.63-3.56 (m, 2H), 2.87 (d, <i>J</i>=11,3 Гц, 5H), 2.25 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.95 (br s, 4H), 1.77 (br s, 2H), 1.68-1.51 (m, 4H)
30 (E)	 8-циклопентил-6-(дифторметил)-2-([1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	442	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.72 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 6.84 (t, <i>J</i>=55,0 Гц, 1H), 5.83 (quin, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.63 (d, <i>J</i>=12,3 Гц, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.88 (s,

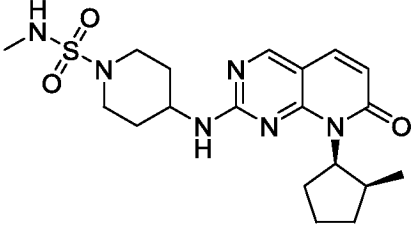
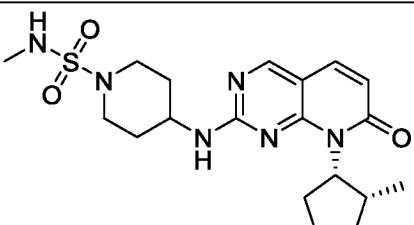
	2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		3H), 2.32 (br s, 2H), 2.08-1.92 (m, 4H), 1.87-1.74 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H) ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = -116.8 (br s, 2F)
31 (A)	 (8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)(дифтор)уксусная кислота	486	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.65 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.72-5.87 (m, 1H), 3.90-4.10 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 2H), 2.89-2.96 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.22-2.36 (m, 2H), 1.94-2.07 (m, 4H), 1.56-1.84 (m, 6H) ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -100.9 (br s, 2F)
32 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклогексил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.81 (dd, <i>J</i> =5.3, 10.3 Гц, 2H), 3.01-2.88 (m, 3H), 2.87-2.79 (m, 3H), 2.69 (d, <i>J</i> =10.0 Гц, 1H), 2.22 (d, <i>J</i> =12.0 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.94-1.67 (m, 8H) [α] _D ²⁰ +11.8 (<i>c</i> 0.13, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 33

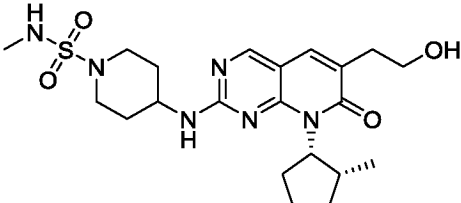
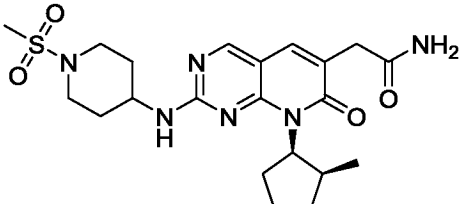
33 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклогексил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.34 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.81 (dd, <i>J</i>=5.9, 10,2 Гц, 2H), 3.01-2.87 (m, 3H), 2.86-2.79 (m, 3H), 2.75-2.61 (m, 1H), 2.22 (d, <i>J</i>=12,8 Гц, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.91-1.65 (m, 8H) [α]_D²⁰ -17,8 (<i>c</i> 0,13, CHCl₃) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 32
34 (D)	 (+)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	478 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.65-8.52 (m, 1H), 8.11-7.97 (m, 2H), 6.18-5.67 (m, 1H), 4.52 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.59 (br s, 2H), 3.00-2.76 (m, 6H), 2.26-1.89 (m, 2H), 1.85-1.32 (m, 9H) [α]_D²⁰ +4,3 (<i>c</i> 0,2, DMSO) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 35
35 (D)	 (-)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-	478 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.62-8.54 (m, 1H), 8.10-7.92 (m, 2H), 6.16-5.65 (m, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.95-2.74 (m, 6H), 2.20-1.89 (m, 2H), 1.89-1.36 (m, 9H) [α]_D²⁰ -8,7 (<i>c</i> 0,2, DMSO) 93% ee; абсолютная стереохимия

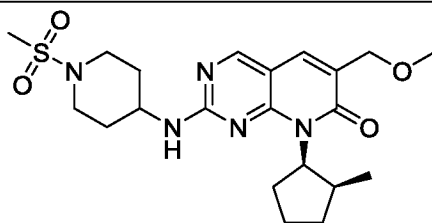
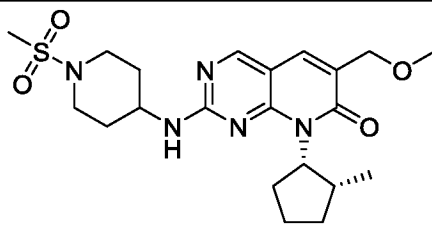
	<i>d</i>]пириимидин-7(8 <i>H</i>)-он		неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 34
36 (A)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он	406	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.01-5.86 (m, 1H), 4.10-3.95 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> =10,5 Гц, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.79-2.51 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.19 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.89 (dd, <i>J</i> =7.7, 18,7 Гц, 4H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.60-1.45 (m, 1H), 0.78 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H) 95% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.
37 (A)	 6-метил-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он	420	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.34 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.04-5.91 (m, 1H), 4.08-3.95 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 3H), 1.73 (br s, 4H), 1.63-1.53 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 96% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.
38 (D)	 6-хлор-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-	440	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.99 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H), 2.92 (br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.41-2.27 (m,

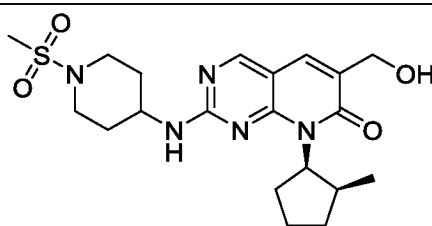
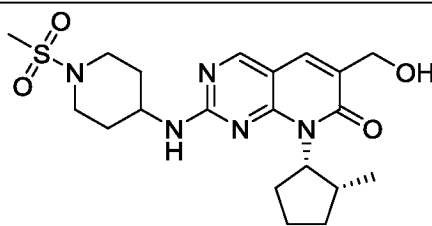
	метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		1H), 2.18 (d, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 2.00-1.76 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 96% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 39
39 (D)	 6-хлор-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	462 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.00 (dt, <i>J</i> =7.0, 9.8 Гц, 1H), 4.02 (td, <i>J</i> =2.1, 4.1 Гц, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.01-2.90 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.35 (tt, <i>J</i> =7.0, 10.4 Гц, 1H), 2.24-2.16 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 0.78 (d, <i>J</i> =7.0 Гц, 3H); 97% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 38
40 (A)	 6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	450	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.06-5.92 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.90-3.72 (m, 4H), 3.03-2.89 (m, 2H), 2.86-2.75 (m, 5H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 2.01-1.81 (m, 3H), 1.79-1.48 (m, 4H), 0.77 (d, <i>J</i> =7.0 Гц, 3H); 95% ee; единственный энантиомер, абсолютная

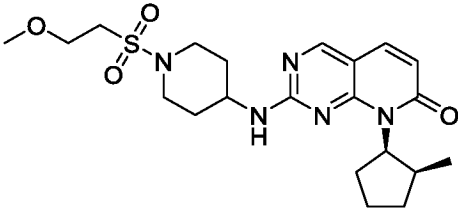
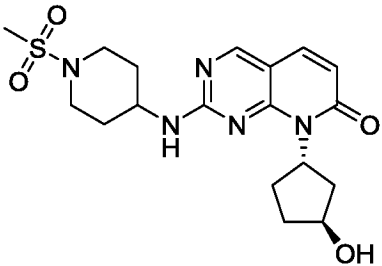
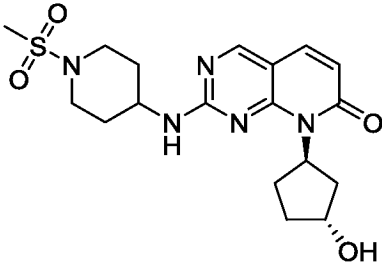
			стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 41
41 (A)	 6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он	450	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.04-5.94 (m, 1H), 4.08-3.98 (m, 1H), 3.91-3.74 (m, 4H), 3.02-2.89 (m, 3H), 2.86-2.78 (m, 5H), 2.42-2.29 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 2.01-1.80 (m, 3H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); >99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 40
42 (A)	 <i>N</i>-метил-4-({6-метил-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пириимидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	435	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.45-8.24 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.03-5.93 (m, 1H), 5.38-5.11 (m, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 3H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 1H), 2.00-1.79 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 5H), 0.76 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 96% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 43
43 (A)		435	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.34 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.20 (d, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 4.07-3.96 (m, 1H),

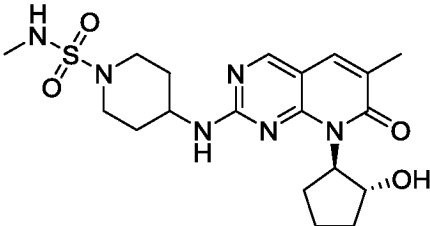
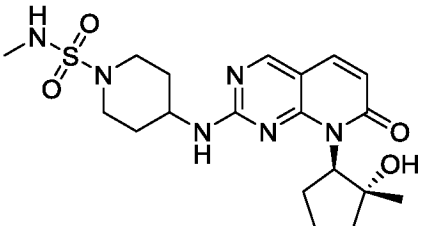
	<i>N</i> -метил-4-({6-метил-8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид		3.72 (dd, <i>J</i> =2.8, 12,3 Гц, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.17 (d, <i>J</i> =3,8 Гц, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.99-1.81 (m, 3H), 1.73-1.56 (m, 5H), 0.76 (d, <i>J</i> =7.0, 3H); 96% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 42
44 (A)	 <i>N</i> -метил-4-({8-[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	421	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.00-5.87 (m, 1H), 4.40-4.29 (m, 1H), 4.08-3.96 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.89 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 3H), 1.75-1.55 (m, 4H), 0.78 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); >99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 45
45 (A)	 <i>N</i> -метил-4-({8-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	421	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.93 (dt, <i>J</i> =7.5, 9,8 Гц, 1H), 4.24 (q, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 4.10-3.96 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2.41-2.28 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 2H),

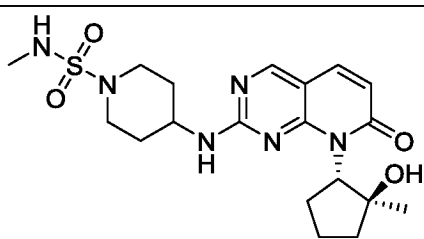
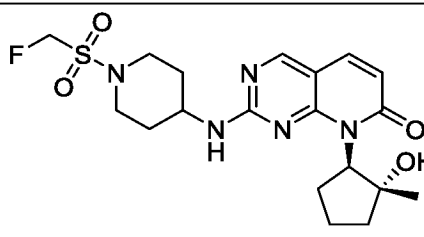
	ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид		2.09-1.98 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.73-1.61 (m, 4H), 0.78 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); 97% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 44
46 (A)	 4-({6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	487 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.69-5.30 (m, 1H), 4.47-4.26 (m, 1H), 4.12-3.96 (m, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.78-3.63 (m, 2H), 3.12-2.92 (m, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.76 (d, $J=5,3$ Гц, 3H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.43-2.28 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.70-1.48 (m, 3H), 0.77 (d, $J=7,0$ Гц, 3H); >99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 4
47 (F)	 2-(8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-6-ил)ацетамид	463	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.95-6.09 (m, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.04 (br s, 1H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.36-3.56 (m, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.20 (d, $J=10,3$ Гц, 2H), 2.01-2.13 (m, 1H), 1.83-1.98 (m, 3H), 1.72 (d, $J=11,5$ Гц, 2H), 1.51-1.62 (m, 1H), 0.76 м.д. (d, $J=7,0$ Гц, 3H);

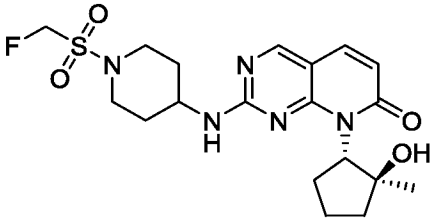
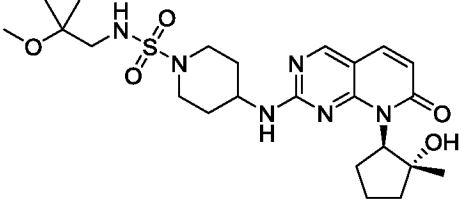
			96% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.
48 (A)	 6-(метоксиметил)-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.97 (dt, <i>J</i> =7.5, 9,8 Гц, 1H), 4.39 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 2H), 4.08-3.97 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.39-2.28 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 0.76 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H); 95% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 49
49 (A)	 6-(метоксиметил)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	450	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.97 (td, <i>J</i> =9.8, 7,5 Гц, 1H), 5.31 (br s, 1H), 4.40 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 2H), 4.04 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 3.80 (d, <i>J</i> =10,8 Гц, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.88-3.03 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (d, <i>J</i> =16,1 Гц, 1H), 2.35 (tquin, <i>J</i> =10.4, 7,1 Гц, 1H), 2.21 (d, <i>J</i> =12,5 Гц, 2H), 2.02-2.12 (m, 1H), 1.80-1.99 (m, 3H), 1.67-1.77 (m, 2H), 1.49-1.61 (m, 1H), 0.77 м.д. (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 97% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.

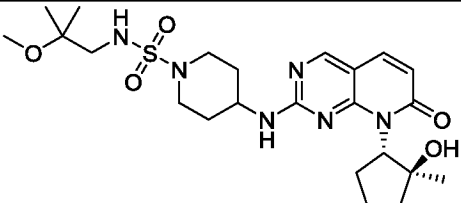
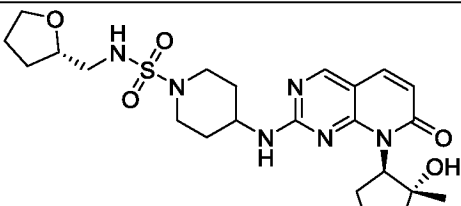
			Энантиомер соединения Пр. 48
50 (A)	 6-(гидроксиметил)-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	458 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.97 (dt, <i>J</i> =7.3, 9,8 Гц, 1H), 4.56 (br s, 2H), 4.04 (dt, <i>J</i> =1.6, 3,2 Гц, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.19-3.06 (m, 1H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.36 (ddd, <i>J</i> =3.0, 7.2, 10,1 Гц, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.10-1.99 (m, 1H), 1.98-1.81 (m, 3H), 1.77-1.67 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 2H), 0.77 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 97% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 51
51 (A)	 6-(гидроксиметил)-8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	458 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.01-5.93 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.09-3.98 (m, 1H), 3.86-3.72 (m, 2H), 3.19-3.04 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 3H), 1.79-1.63 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 1H), 0.77 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H); 97% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 50

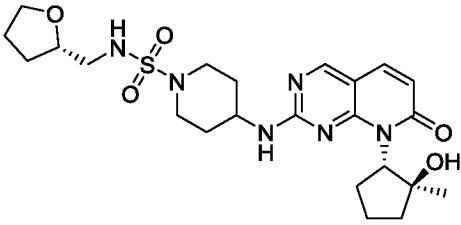
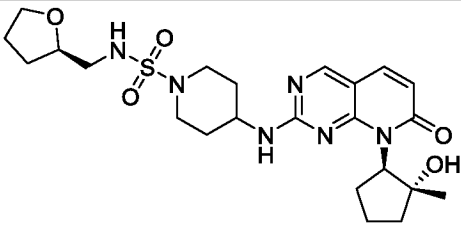
52 (A)	 2-((1-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)-8-[(1<i>R</i>,2<i>S</i>)-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.05-5.87 (m, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.86-3.71 (m, 4H), 3.39 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3.10-2.96 (m, 2H), 2.69 (br s, 1H), 2.45-2.26 (m, 1H), 2.21-2.10 (d, <i>J</i>=12,8 Гц, 2H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.95-1.79 (m, 3H), 1.64-1.47 (m, 3H), 0.79 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H); >99% ее; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная
53 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-гидроксициклопентил]-2-[[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	408	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.59 (br s, 1H), 7.90-7.69 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.21 (d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.63-4.46 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.08-3.79 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.20 (br s, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 4H); [α]_D²² +15,0 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ее; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 54
54 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-	408	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.59 (br s, 1H), 7.91-7.69 (m, 1H), 7.67 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.21 (d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.62-4.47 (m, 1H), 4.42 (br s, 1H), 4.13-3.80 (m, 1H), 3.60-3.53 (m,

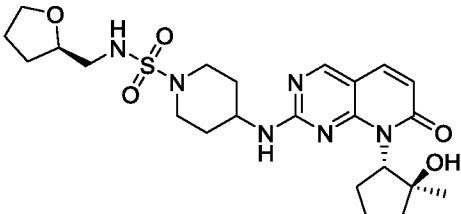
	гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		2H), 2.88 (s, 3H), 2.87-2.82 (m, 2H), 2.20 (br s, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.69-1.53 (m, 4H); [α] _D ²² -16,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% <i>ee</i> ; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 53
55 (A)	 4-({8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидроксициклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	459.0 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.73 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> =11,7 Гц, 2H), 2.76 (d, <i>J</i> =5.2, 3H), 2.42-2.26 (m, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 5H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.90 (dd, <i>J</i> =6.1, 12,7 Гц, 1H), 1.77-1.63 (m, 3H); 98% <i>ee</i> ; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.
56 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	459 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5.67 (br s, 2H), 4.77-4.35 (m, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> =6,0 Гц, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 2H), 3.03 (t, <i>J</i> =10,8 Гц, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.75 (d, <i>J</i> =5,3 Гц, 3H), 2.28-2.09 (m, 3H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 3H), 1.17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -13,0 (<i>c</i> 0,20, CHCl ₃) >99% <i>ee</i> ; абсолютная стереохимия неизвестная.

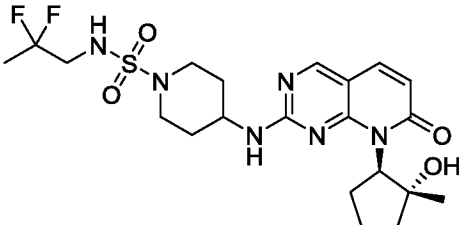
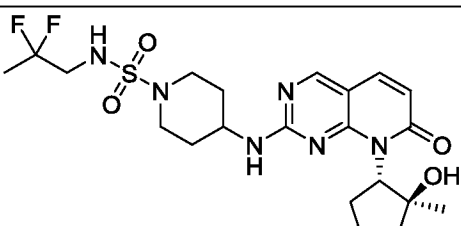
			Энантиомер соединения Пр. 57
57 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	459 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.65-3.83 (m, 2H), 2.97-3.13 (m, 2H), 2.78-2.95 (m, 1H), 2.76 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 3H), 2.11-2.29 (m, 3H), 1.80-2.08 (m, 4H), 1.62-1.74 (m, 3H), 1.17 м.д. (s, 3H); [α] _D ²⁰ +8,6 (<i>c</i> 0,17, CHCl ₃) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 56
58 (A)	 (-)-2-({1-[(фторметил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	462 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 5.82-5.66 (m, 1H), 5.49 (br s, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> =48 Гц, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.26-3.11 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 2.30-2.16 (m, 3H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 2H), 1.67 (br s, 2H), 1.17 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -215.3 (s, 1F) [α] _D ²² -18,7 (<i>c</i> 0,5, CHCl ₃) [α] _D ²² -30,1 (<i>c</i> 0,5, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 59

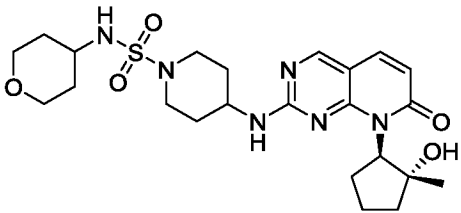
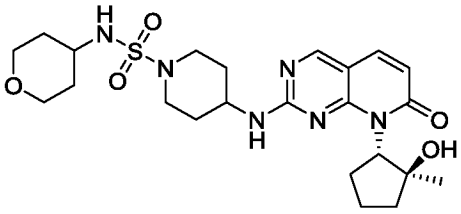
59 (A)	 (+)-2-({1- [(фторметил)сульфонил]- пиперидин-4-ил}амино)-8- [(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2- метилциклопентил]пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	462 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.40 (br s, 1H), 5.26- 5.02 (m, 2H), 4.07 (br s, 1H), 3.93 (t, <i>J</i>=11,9 Гц, 2H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.93-2.73 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.96- 1.79 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.18 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -215.3 (s, 1F) [α]_D²² +33,3 (<i>c</i> 0,5, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 58
60 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси- 2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8- дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(2- метокси-2- метилпропил)пиперидин-1- сульфонамид	531 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 4.64- 4.57 (m, 1H), 4.13-3.89 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (d, <i>J</i>=5,8 Гц, 4H), 2.94-2.77 (m, 1H), 2.68-2.36 (m, 1H), 2.17 (d, <i>J</i>=13,3 Гц, 3H), 2.04-1.82 (m, 4H), 1.66 (d, <i>J</i>=10,5 Гц, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.17 (s, 3H); [α]_D²⁰ -13,3 (<i>c</i> 0,27, MeOH) 98% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 61

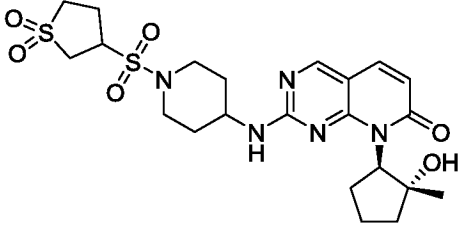
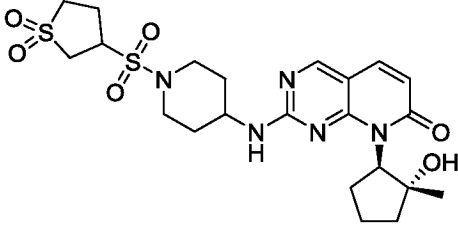
61 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(2-метокси-2-метилпропил)пиперидин-1-сульфонамид	531 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.55-5.26 (m, 1H), 4.61 (t, <i>J</i>=5,6 Гц, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.74 (d, <i>J</i>=11,8 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.70-2.30 (m, 1H), 2.25-2.13 (m, 3H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.67-1.61 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.17 (s, 3H); [α]_D²⁰ +13,8 (<i>c</i> 0,27, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 60
62 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	529 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.55 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.28 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.12-5.95 (m, 1H), 4.15-3.97 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 2H), 2.67-2.54 (m, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 2.26-2.03 (m, 4H), 2.02-1.88 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.69-1.59 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); [α]_D²⁰ -10,8 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия

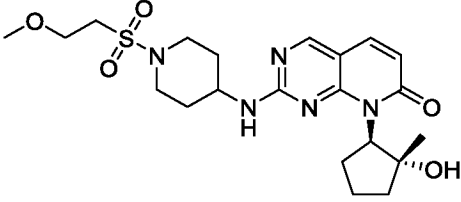
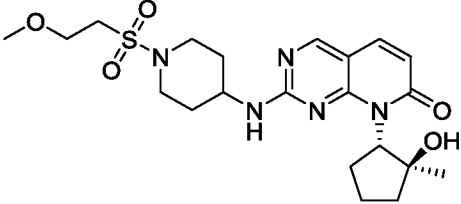
			известная по циклопентильным хиральным центрам. Получен из (<i>S</i>)-тетрагидро-фурфуриламмин и рацемического Промежуточного соединения 1.
63 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	529 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.37-6.24 (m, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.14-3.98 (m, 2H), 3.89 (td, <i>J</i>=6.6, 8,1 Гц, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.69 (br d, <i>J</i>=11,0 Гц, 2H), 3.15-3.04 (m, 2H), 2.99 (br s, 2H), 2.68-2.52 (m, 1H), 2.35 (br d, <i>J</i>=11,5 Гц, 1H), 2.27-2.02 (m, 4H), 2.02-1.86 (m, 4H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.12 (s, 3H); [α]_D²⁰ +10 (с 0,12, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная по циклопентильным хиральным центрам. Получен из (<i>S</i>)-тетрагидро-фурфуриламмина и рацемического Промежуточного соединения 1.
64 (A)		529 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.12-3.97 (m, 2H), 3.91-

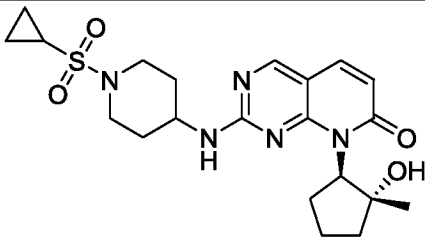
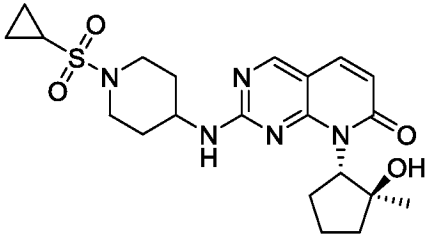
	(-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид		3.83 (m, 1H), 3.79-3.63 (m, 3H), 3.12-2.92 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.25-1.85 (m, 8H), 1.81-1.74 (m, 1H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.10 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13,9$ (<i>c</i> 0,13, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>R</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная цикlopентильным хиральным центрам. Получен из (<i>R</i>)-тетрагидрофуруриламина и рацемического Промежуточного соединения 1.
65 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	529 $[M+Na]^+$	^1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.53 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.05 (br s, 1H), 4.14-3.96 (m, 2H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.79-3.62 (m, 3H), 3.13-2.91 (m, 4H), 2.59 (s, 1H), 2.40-2.26 (m, 1H), 2.23-1.88 (m, 8H), 1.81-1.56 (m, 4H), 1.10 (s, 3H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8,4$ (<i>c</i> 0,10, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>R</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия

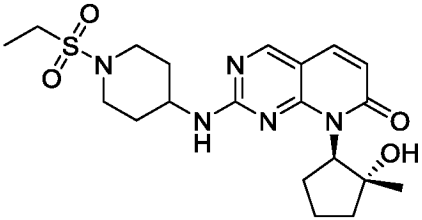
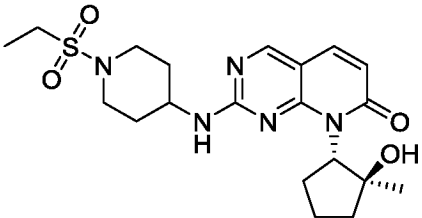
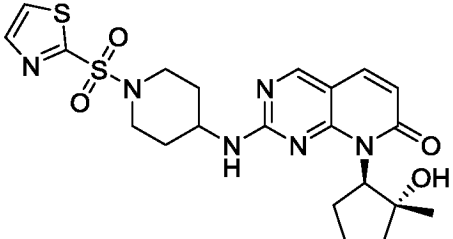
			известная по циклопентильным хиральным центрам. Получен из (<i>R</i>)-тетрагидро-фурфуриламина и рацемического Промежуточного соединения 1.
66 (A)	 (-)-<i>N</i>-(2,2-дифторпропил)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	523 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.57 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> =13,1 Гц, 2H), 3.00 (br s, 2H), 2.61 (br s, 1H), 2.35 (q, <i>J</i> =10,5 Гц, 1H), 2.28-2.06 (m, 3H), 2.00 (br s, 2H), 1.80 (d, <i>J</i> =12,5 Гц, 1H), 1.67 (t, <i>J</i> =18,8 Гц, 5H), 1.12 (s, 3H); ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = от -94.4 до -94.6 (m, 2F) [α] _D ²⁰ -11,3 (с 0,15, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 67
67 (A)	 (+)-<i>N</i>-(2,2-дифторпропил)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	523 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.53 (br s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 6.11-5.89 (m, 1H), 4.15-3.96 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.33 (q, <i>J</i> =10,3 Гц, 1H), 2.23-2.04 (m, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.78 (d, <i>J</i> =12,8 Гц, 1H), 1.69-1.58 (m, 5H), 1.10 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = от -94.4 до -94.6 (m, 2F)

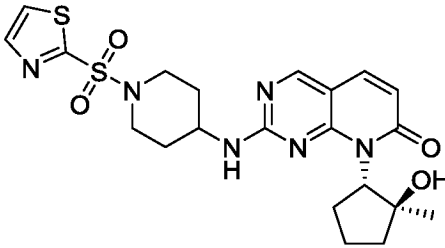
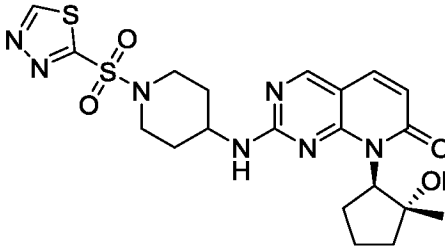
			$[\alpha]_D^{20} +8,4$ (<i>c</i> 0,13, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 66
68 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиперидин-1-сульфонамид	529 $[M+Na]^+$	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.39-6.31 (m, 1H), 5.77-5.48 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> =11,3 Гц, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 3.50-3.37 (m, 3H), 2.99 (br s, 3H), 2.59-2.30 (m, 1H), 2.27-2.11 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.60-1.51 (m, 2H), 1.17 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} -12,7$ (<i>c</i> 0,44, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 69
69 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиперидин-1-сульфонамид	529 $[M+Na]^+$	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =9,8 Гц, 1H), 5.81-5.65 (m, 1H), 5.60-5.40 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 3H), 3.73 (br s, 2H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.98 (br s, 3H), 2.57-2.31 (m, 1H), 2.29-2.13 (m, 3H), 1.99 (d, <i>J</i> =10,3 Гц, 4H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.76-1.64 (m, 2H), 1.56 (dd, <i>J</i> =4,3, 12,8 Гц, 2H), 1.17 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} +12,8$ (<i>c</i> 0,25, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная.

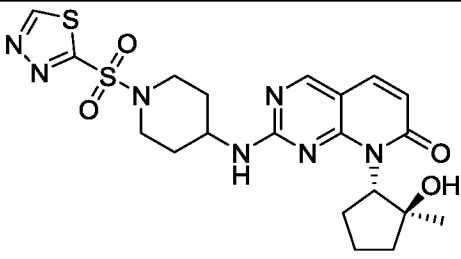
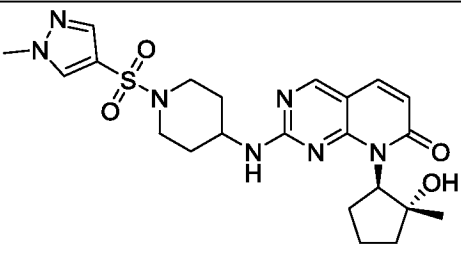
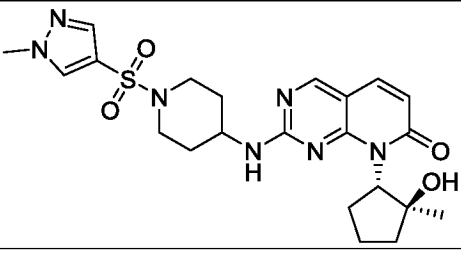
		Энантиомер соединения Пр. 68
70 (A)	 2-[(1-[[[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил]амино]-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер (A)	526 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.54-7.41 (m, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.94-3.79 (m, 3H), 3.48-3.26 (m, 3H), 3.22-3.03 (m, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.31-2.17 (m, 3H), 2.06-1.78 (m, 4H), 1.65-1.56 (m, 3H), 1.17 (s, 3H); [α]_D²⁰ -32,0 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃) >99% de; единственный диастереомер, абсолютная стереохимия известная (<i>R,R</i>) по циклопентильным хиральным центрам, но неизвестная по сульфофановому центру. Получен из (±)-тетрагидро-3-тиофенсульфонилхлорида 1,1-диоксида и единственного энантиомера промежуточного соединения 2В из Пр. 2
71 (A)	 2-[(1-[[[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил]амино]-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер В	526 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.94-3.81 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 3H), 2.82 (br s, 1H), 2.66-2.51 (m, 2H), 2.30-2.17 (m, 3H), 2.05-1.80 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 3H), 1.17 (s, 3H); [α]_D²⁰ -1,3 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃)

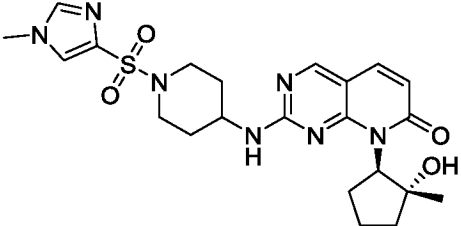
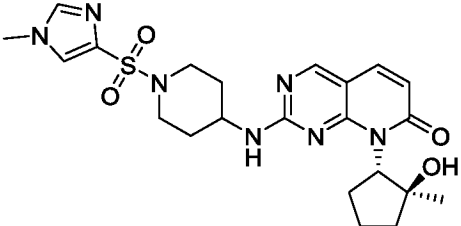
			>99% de; единственный диастереомер, абсолютная стереохимия известная (<i>R,R</i>) по циклопентильным хиральным центрам, но неизвестная по сульфолановому центру. Получен из (±)-тетрагидро-3-тиофенсульфонилхлорида 1,1-диоксида и единственного энантиомера промежуточного соединения 2В из Пр. 2
72 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	488 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.71 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 5.44 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.22 (t, <i>J</i>=5,8 Гц, 2H), 3.06-2.97 (m, 2H), 2.89 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 2.61-2.35 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 3H), 2.05-1.96 (m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.17 (s, 3H); [α]_D²⁰ -14,5 (<i>c</i> 0,17, MeOH) 95% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 73
73 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	488 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 5.72 (t, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.86-3.69 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i>=5,9 Гц, 2H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.88 (br s, 1H),

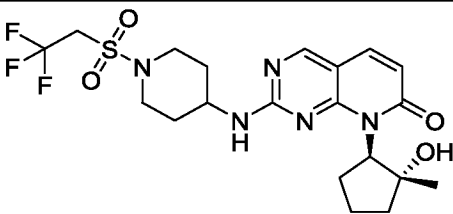
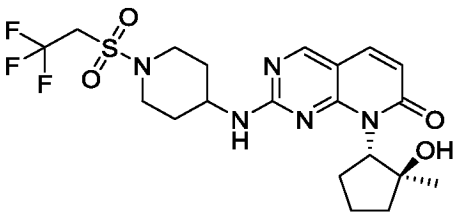
	метоксиэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		2.62-2.38 (m, 1H), 2.30-2.11 (m, 3H), 2.06-1.95 (m, 2H), 1.95-1.79 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 1.17 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +14,2 (<i>c</i> 0,15, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 72
74 (A)	 (-)-2-{{[1-(циклопропилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.16-4.04 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.64-2.46 (m, 2H), 2.40-1.88 (m, 6H), 1.82-1.55 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 4H); [α] _D ²⁰ -14,2 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 75
75 (A)	 (+)-2-{{[1-(циклопропилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =9,6 Гц, 1H), 6.14-5.90 (m, 1H), 4.16-4.03 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 2H), 2.66-2.44 (m, 2H), 2.37-1.93 (m, 6H), 1.82-1.55 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.09-1.02 (m, 4H); [α] _D ²⁰ +11,9 (<i>c</i> 0,16, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 74

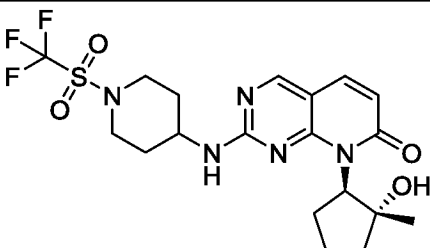
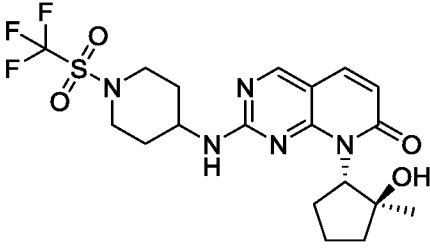
76 (A)	 (-)-2-{[1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.17-4.03 (m, 1H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 4H), 2.64-2.52 (m, 1H), 2.40-1.92 (m, 6H), 1.81-1.52 (m, 3H), 1.34 (t, <i>J</i>=7,6 Гц, 3H), 1.10 (s, 3H); [α]_D²⁰ -16,9 (<i>c</i> 0,16, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 77
77 (A)	 (+)-2-{[1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.13-5.88 (m, 1H), 4.16-4.02 (m, 1H), 3.84-3.69 (m, 2H), 3.16-2.99 (m, 4H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.39-1.91 (m, 6H), 1.81-1.51 (m, 3H), 1.34 (t, <i>J</i>=7,6 Гц, 3H), 1.11 (s, 3H); [α]_D²⁰ +16,9 (<i>c</i> 0,13, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 76
78 (A)	 P (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(1,3-тиазол-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	513 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.53 (br s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i>=3,0 Гц, 1H), 8.00 (d, <i>J</i>=3,2 Гц, 1H), 7.68 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 6.26 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 6.05-5.88 (m, 1H), 4.10-3.97 (m, 1H), 3.87 (br d, <i>J</i>=12,0 Гц, 2H), 3.01 (t, <i>J</i>=11,6 Гц, 2H), 2.62-2.49 (m, 1H), 2.37-2.17 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 1.99-1.88

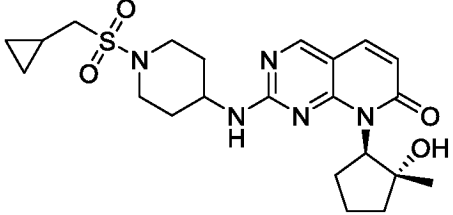
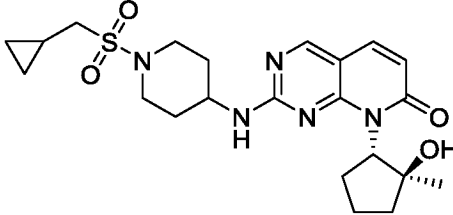
	ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		(m, 2H), 1.80-1.53 (m, 3H), 1.09 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -7,5 (<i>c</i> 0,12, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 79
79 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(1,3-тиазол-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	513 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.54 (br s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> =3,0 Гц, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> =3,3 Гц, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.89 (br d, <i>J</i> =12,3 Гц, 2H), 3.02 (br t, <i>J</i> =12,2 Гц, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.38-2.19 (m, 2H), 2.17-2.05 (m, 2H), 2.00-1.89 (m, 2H), 1.81-1.62 (m, 3H), 1.09 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +8,8 (<i>c</i> 0,08, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 78
80 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(1,3,4-тиадиазол-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	514 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 9.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.28 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.07-5.93 (m, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i> =12,5 Гц, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.82-1.59 (m, 3H), 1.10 (s, 3H) [α] _D ²⁰ -13,3 (<i>c</i> 0,12, MeOH); >99% ee; абсолютная

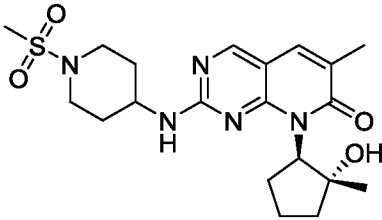
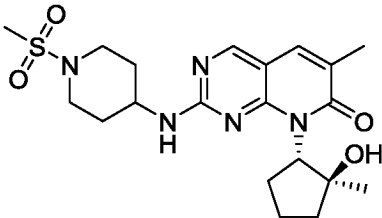
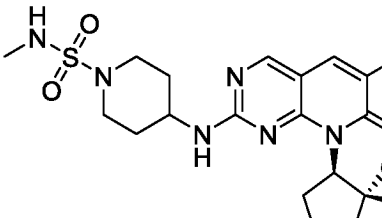
			стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 81
81 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(1,3,4-тиадиазол-2-илсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	514 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 9.73 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.28 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 6.02 (br s, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i>=12,3 Гц, 2H), 3.16 (br t, <i>J</i>=12,0 Гц, 2H), 2.57 (br s, 1H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.18-1.91 (m, 4H), 1.83-1.57 (m, 3H), 1.10 (s, 3H); [α]_D²⁰ +10 (<i>c</i> 0.11, MeOH) 95% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 80
82 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470 [M-H₂O+H]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.66 (d, <i>J</i>=12,5 Гц, 2H), 2.66-2.49 (m, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.19-2.02 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.74 (br s, 3H), 1.10 (s, 3H); [α]_D²⁰ -6,6 (<i>c</i> 0,21, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 83
83 (A)		470 [M-H₂O+H]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.54 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 6.27 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H),

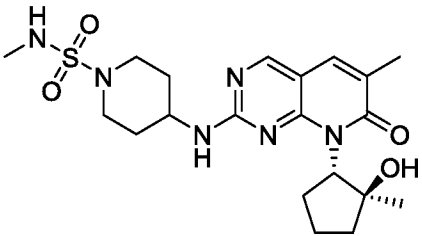
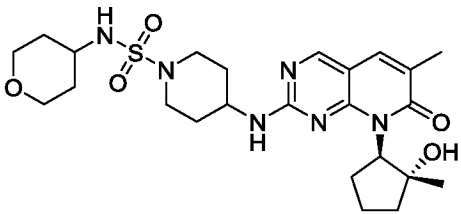
	(+)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-[(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)аминопиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		3.99 (s, 3H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.66 (br d, $J=12,5$ Гц, 2H), 2.66-2.52 (m, 3H), 2.40-2.27 (m, 1H), 2.16-1.80 (m, 5H), 1.74 (br s, 3H), 1.10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +4,7 (<i>c</i> 0,19, MeOH) 93% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 82
84 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-[(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)аминопиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470 [M- H ₂ O+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.53 (s, 1H), 7.81 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.27 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.85-3.71 (m, 5H), 2.80 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2.66-2.50 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 2.26-1.88 (m, 5H), 1.81-1.53 (m, 3H), 1.10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -10,8 (<i>c</i> 0,15, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 85
85 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-[(1-метил-1<i>H</i>-имидазол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)аминопиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470 [M- H ₂ O+H] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ = 8.53 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.69 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.27 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.00 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.85-3.70 (m, 5H), 2.79 (t, $J=11,5$ Гц, 2H), 2.65-2.51 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.24-1.91 (m, 5H), 1.80-1.55 (m, 3H), 1.10 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +6,0 (<i>c</i> 0,17, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия

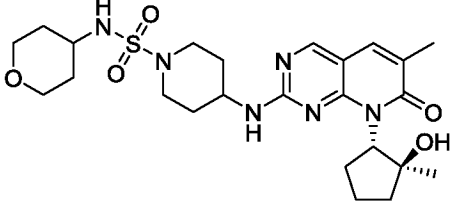
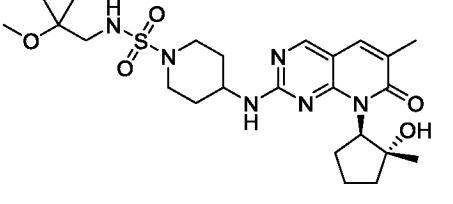
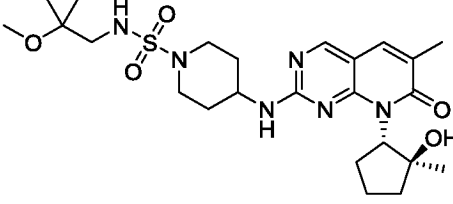
			неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 84
86 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	512 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.56 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.21 -4.05 (m, 3H), 3.84 (t, <i>J</i>=11,2 Гц, 2H), 3.13 (t, <i>J</i>=11,7 Гц, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.41-2.18 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i>=13,6 Гц, 2H), 2.00 (br s, 2H), 1.80 (d, <i>J</i>=13,1 Гц, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.12 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = от -60.1 до -60.3 (m, 3F) $[\alpha]_D^{20}$ -18,3 (<i>c</i> 0,12, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 87
87 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	512 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.56 (br s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.17 (q, <i>J</i>=9,7 Гц, 3H), 3.84 (br t, <i>J</i>=11,2 Гц, 2H), 3.13 (br t, <i>J</i>=11,2 Гц, 2H), 2.60 (br s, 1H), 2.41-2.19 (m, 2H), 2.16-1.92 (m, 4H), 1.80 (br d, <i>J</i>=14,3 Гц, 1H), 1.68 (br s, 2H), 1.12 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = от -60.1 до -60.3 (m, 3F) $[\alpha]_D^{20}$ +19,1 (<i>c</i> 0,11, MeOH) 97% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 86

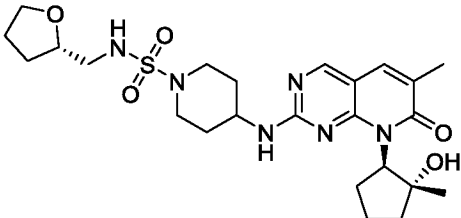
88 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(трифторметил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	476 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.57 (br s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.08 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.05-3.89 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 1H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.16 (d, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 2.13-1.93 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 1H), 1.84-1.55 (m, 3H), 1.12 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -75.6 (br s, 3F) [α]_D²⁰ -20,5 (<i>c</i> 0,18, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 89
89 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(трифторметил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	476 ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ = 8.57 (br s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.21 (br s, 1H), 4.04-3.88 (m, 2H), 3.39 (br s, 2H), 2.63-2.51 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 2H), 2.22-2.05 (m, 2H), 2.01 (br d, <i>J</i>=15,6 Гц, 2H), 1.79 (br d, <i>J</i>=13,1 Гц, 1H), 1.73-1.50 (m, 2H), 1.12 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -75.6 (br s, 3F) [α]_D²⁰ +19,2 (<i>c</i> 0,12, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 88

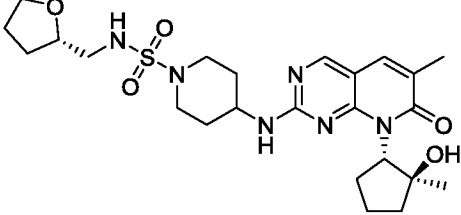
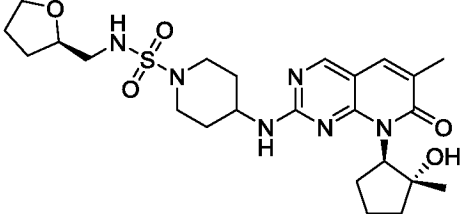
90 (A)	 (-)-2-((1- [(циклопропилметил)сульфонил] пиперидин-4-ил}амино)-8- [(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2- метилциклопентил]пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	484 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 5.77- 5.65 (m, 1H), 5.49-5.25 (m, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.92-3.82 (m, 2H), 3.09-2.98 (m, 2H), 2.95-2.78 (m, 3H), 2.65-2.36 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 3H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.76- 1.61 (m, 2H), 1.20-1.09 (m, 4H), 0.78-0.69 (m, 2H), 0.43-0.34 (m, 2H); [α]_D²⁰ -13,1 (<i>c</i> 0,15, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 91
91 (A)	 (+)-2-((1- [(циклопропилметил)сульфонил] пиперидин-4-ил}амино)-8- [(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2- метилциклопентил]пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	484 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 5.72 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 5.52-5.29 (m, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 3H), 2.62-2.33 (m, 1H), 2.30- 2.12 (m, 3H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.67 (d, <i>J</i>=4,8 Гц, 2H), 1.19-1.09 (m, 4H), 0.77-0.70 (m, 2H), 0.41- 0.36 (m, 2H); [α]_D²⁰ +8,4 (<i>c</i> 0,21, MeOH) 93% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 90

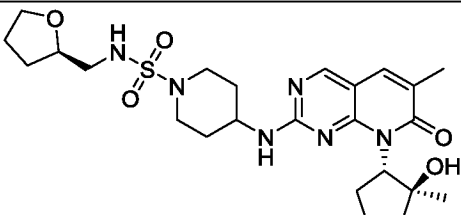
92 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.75 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 5.35 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.81 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-1.79 (m, 4H), 1.75-1.53 (m, 3H), 1.16 (s, 3H); [α]_D²² -29,8 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 93
93 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (br s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.75 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.81 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.09-1.80 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.16 (s, 3H); [α]_D²² +31,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 92
94 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	451 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.49 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.76 (br s, 1H), 5.87 (t, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 4.07 (br s, 1H), 3.93 (d, <i>J</i>=5,9 Гц, 1H), 3.56 (t, <i>J</i>=11,5 Гц, 2H), 2.86 (t, <i>J</i>=11,7 Гц, 2H), 2.55 (d, <i>J</i>=4,6 Гц, 4H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.83 (m, 4H), 1.75-1.52

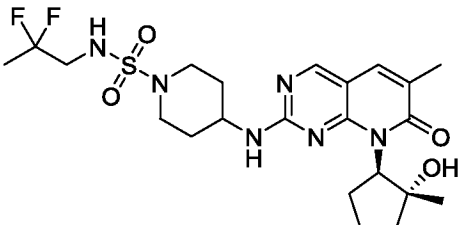
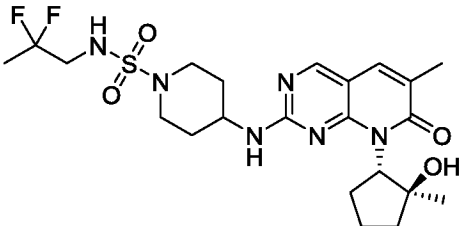
			(m, 3H), 0.99 (s, 3H); [α] _D ²² -40,5 (с 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 95
95 (A)	 (+)-4-((8-((1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	451	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.49 (br s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 7.32 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 5.94-5.79 (m, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.56 (br s, 2H), 2.86 (t, <i>J</i> =11,7 Гц, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.24 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 1H), 2.03 (br s, 3H), 2.00-1.81 (m, 4H), 1.77-1.48 (m, 3H), 0.99 (br s, 3H); [α] _D ²² +24,9 (с 0,1, MeOH) 90% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 94
96 (A)	 (-)-4-((8-((1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиперидин-1-сульфонамид	543 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.78-5.64 (m, 1H), 5.58-5.33 (br s, 1H), 4.45-4.25 (m, 1H), 4.05-3.92 (m, 3H), 3.73 (d, <i>J</i> =11,3 Гц, 2H), 3.51-3.39 (m, 3H), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.28-2.11 (m, 6H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.61-1.48 (m, 3H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.15 (s, 3H); [α] _D ²² -5,0 (с 0,1, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 97

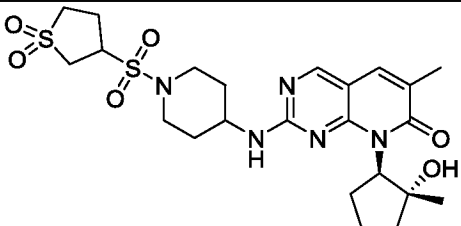
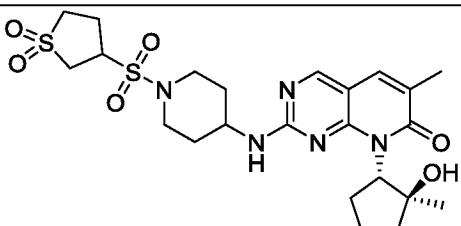
97 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиперидин-1-сульфонамид	543 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.71 (br s, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.48 (d, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 3.97 (d, <i>J</i>=11,5 Гц, 3H), 3.73 (d, <i>J</i>=11,5 Гц, 2H), 3.53-3.34 (m, 3H), 3.09-2.91 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.30-2.11 (m, 6H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.67-1.49 (m, 4H), 1.46-1.23 (m, 1H), 1.14 (s, 3H) ; [α]_D²² +5,7 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) 96% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 96
98 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-2-ил}амино)-<i>N</i>-(2-метокси-2-метилпропил)пиперидин-1-сульфонамид	545 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 5.78-5.69 (m, 1H), 5.51-5.18 (m, 1H), 4.62 (t, <i>J</i>=5,8 Гц, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.74 (d, <i>J</i>=11,0 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.05-2.96 (m, 4H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.68-2.38 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 5H), 2.04-1.82 (m, 4H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 3H); [α]_D²² -10,9 (<i>c</i> 0,33, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 99
99 (A)		545 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.51-5.18 (m, 1H), 4.63 (t, <i>J</i>=5,4 Гц, 1H), 3.98

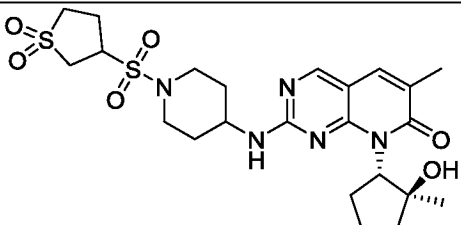
	(+)-4-({8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)- <i>N</i> -(2-метокси-2-метилпропил)пиперидин-1-сульфонамид		(br s, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =11,3 Гц, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 4H), 2.86 (br s, 1H), 2.70-2.37 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 5H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.64 (br s, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.15 (s, 3H); [α] _D ²² +7,6 (<i>c</i> 0,25, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 98
100 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	543 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 3H), 3.25 (ddd, <i>J</i> =3.4, 7.3, 12,9 Гц, 1H), 3.09-2.96 (m, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 5H), 2.06-1.83 (m, 7H), 1.71-1.62 (m, 4H), 1.15 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -7,0 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 94% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам. Получен из (<i>S</i>)-тетрагидрофурфуриламина и рацемического Промежуточного соединения 1.

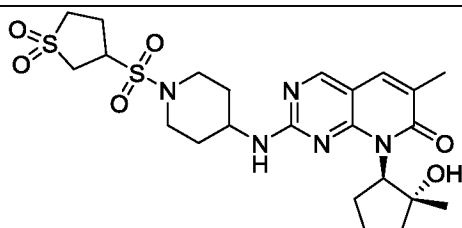
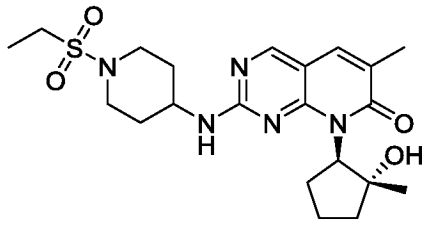
101 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.68-4.58 (m, 1H), 4.09-3.93 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.82-3.66 (m, 3H), 3.25 (ddd, <i>J</i>=3.4, 7.2, 12,7 Гц, 1H), 3.10-2.95 (m, 3H), 2.85 (br s, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.21-2.11 (m, 5H), 2.07-1.81 (m, 7H), 1.70-1.61 (m, 4H), 1.16 (s, 3H); [α]_D²⁰ +11 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная по циклопентильным хиральным центрам. Получен из (<i>S</i>)-тетрагидрофурфуриламин и рацемического Промежуточного соединения 1.
102 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 5.72 (t, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.95-4.77 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 2H), 3.86 (td, <i>J</i>=6.6, 8,5 Гц, 1H), 3.80-3.64 (m, 3H), 3.24 (ddd, <i>J</i>=3.4, 7.0, 12,9 Гц, 1H), 3.08-2.94 (m, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 5H), 2.04-1.80 (m, 7H),

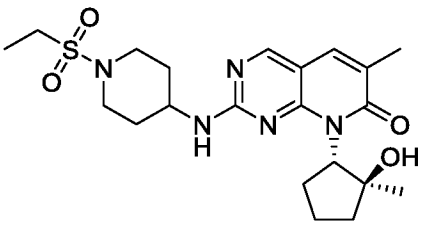
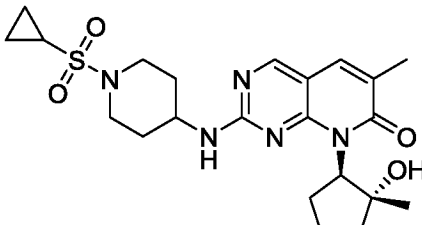
	сульфонамид		1.75-1.63 (m, 4H), 1.14 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20}$ -23 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам. Получен из (<i>R</i>)-тетрагидро- фурфуриламин и рацемического Промежуточного соединения 1.
103 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-тетрагидрофуран-2-илметил]пиперидин-1-сульфонамид	543 $[M+Na]^+$	1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ = 8.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.72 (t, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5.55 (br s, 1H), 4.89-4.78 (m, 1H), 4.09-3.92 (m, 2H), 3.86 (td, <i>J</i>=6.6, 8,3 Гц, 1H), 3.80-3.65 (m, 3H), 3.24 (ddd, <i>J</i>=3.5, 7.2, 12,9 Гц, 1H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.84 (br s, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 5H), 2.06-1.83 (m, 7H), 1.76-1.63 (m, 4H), 1.14 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20}$ +15,3 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; единственный диастереомер. Абсолютная стереохимия известная (<i>S</i>) по THF центру; относительная (но не абсолютная) стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам.

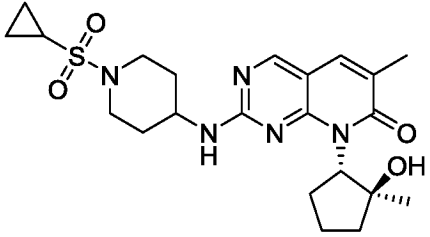
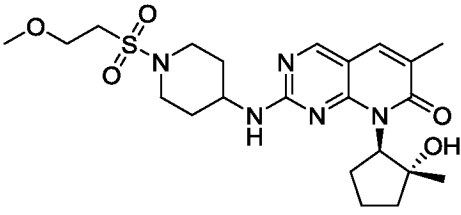
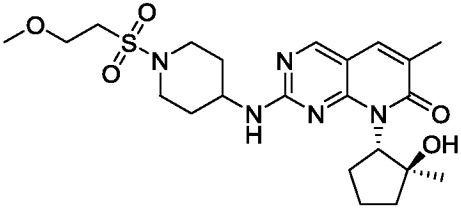
			Получен из (<i>R</i>)-тетрагидро- фурфуриламин и рацемического Промежуточного соединения 1.
104 (A)	 (-)-<i>N</i>-(2,2-дифторпропил)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	537 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.42 (br s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.74 (d, <i>J</i> =11,8 Гц, 2H), 3.42 (dt, <i>J</i> =6.9, 13,4 Гц, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.27-2.21 (m, 1H), 2.20-2.11 (m, 5H), 2.05-1.82 (m, 4H), 1.69 (t, <i>J</i> =18,6 Гц, 6H), 1.15 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -94.5 (br s, 2F) [α] _D ²⁰ -11 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 105
105 (A)	 (+)-<i>N</i>-(2,2-дифторпропил)-4-({8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	537 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.37 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.75 (d, <i>J</i> =11,5 Гц, 2H), 3.42 (dt, <i>J</i> =6.8, 13,3 Гц, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.27-2.13 (m, 6H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 6H), 1.15 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -94.49 (br s, 2F) [α] _D ²⁰ +8,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная.

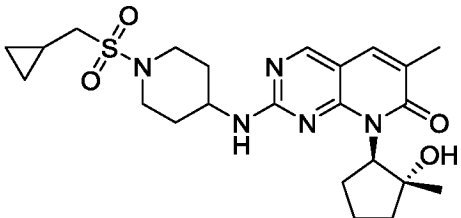
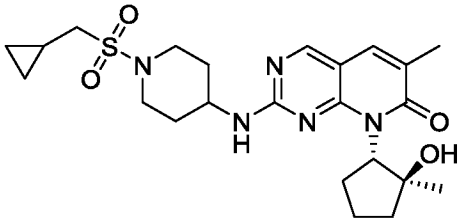
			Энантиомер соединения Пр. 104
106 (A)	 (-)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил)амино]-8-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Измер А	562 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 1H), 5.74 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.93-3.80 (m, 3H), 3.43-3.29 (m, 3H), 3.20-3.05 (m, 3H), 2.80 (br s, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.32-2.18 (m, 3H), 2.15 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.06-1.80 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.15 (s, 3H); [α] _D ²² -55,8 (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия неизвестная; относительная стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам. Пик 1 из 4, RT=4,939 мин Колонка Chiralcel OD-3 100×4,6 мм, 3 мкм; 40°C; подвижная фаза 5-40% EtOH (0,05% об./об. DEA) в CO ₂ ; 2,8 мл/мин
107 (A)	 (+)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил)амино]-8-[(1R*,2R*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-	540	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.94-3.78 (m, 3H), 3.45-3.29 (m, 3H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.65-2.51 (m, 2H), 2.32-2.17 (m, 3H), 2.14 (d, <i>J</i> =0,8 Гц, 3H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.70-1.64 (m, 3H), 1.21-1.09 (m, 3H);

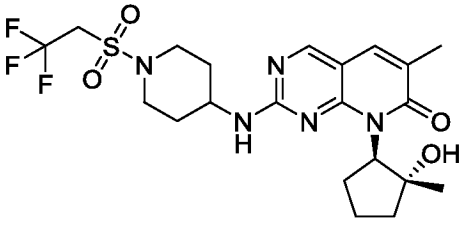
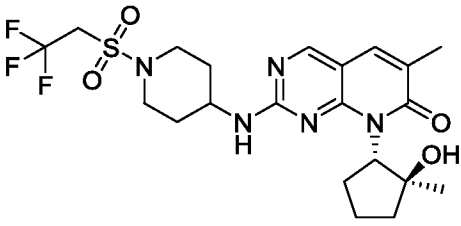
	7(8 <i>H</i>)-он - Изомер В		$[\alpha]_D^{22} +5,9$ (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия неизвестная; относительная стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам. Пик 2 из 4, RT=5,299 мин Колонка Chiralcel OD-3 100×4,6 мм, 3 мкм; 40°C; подвижная фаза 5-40% EtOH (0,05% об./об. DEA) в CO₂; 2,8 мл/мин
108 (A)	 (+)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил)амино]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер С	540	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.74 (t, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.94-3.77 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 3H), 3.21-3.05 (m, 3H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.67-2.49 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.15 (d, <i>J</i>=0,8 Гц, 3H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.71-1.60 (m, 3H), 1.21-1.10 (m, 3H); $[\alpha]_D^{22} +46,8$ (<i>c</i> 0,2, MeOH) >99% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия неизвестная; относительная стереохимия известная по цикlopентильным хиральным центрам. Пик 3 из 4, RT=5,389 мин Колонка Chiralcel OD-3 100×4,6 мм, 3 мкм; 40°C; подвижная фаза 5-40% EtOH (0,05% об./об. DEA)

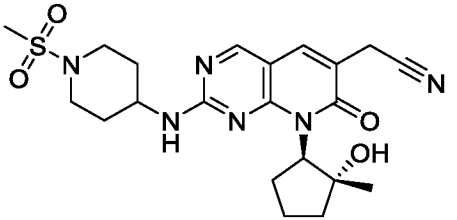
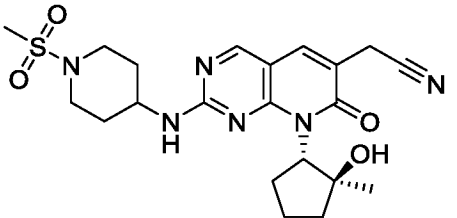
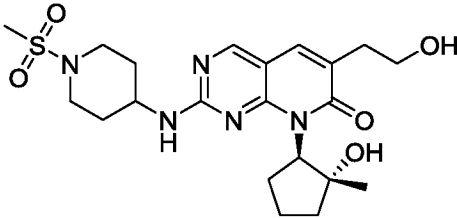
			в CO ₂ ; 2,8 мл/мин
109 (A)	 (-)-2-[(1-{[(3ξ)-1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил]сульфонил}пиперидин-4-ил)амино]-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Измер D	562 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.74 (t, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92-3.80 (m, 3H), 3.44-3.29 (m, 3H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.81 (br s, 1H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.33-2.18 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07-1.80 (m, 4H), 1.62 (br s, 3H), 1.15 (s, 3H); [α] _D ²² -3,8 (<i>c</i> 0,2, MeOH) 96% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия неизвестная; относительная стереохимия известная по циклопентильным хиральным центрам. Пик 1 из 4, RT=4,939 мин Колонка Chiralcel OD-3 100×4,6 мм, 3 мкм; 40°C; подвижная фаза 5-40% EtOH (0,05% об./об. DEA) в CO ₂ ; 2,8мл/мин
110 (A)	 (-)-2-{[1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.42-5.19 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.84 (br s, 1H), 2.63-2.35 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 3H), 2.15 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H), 1.16 (s, 3H); [α] _D ²² -9,2 (<i>c</i> 0,14, MeOH)

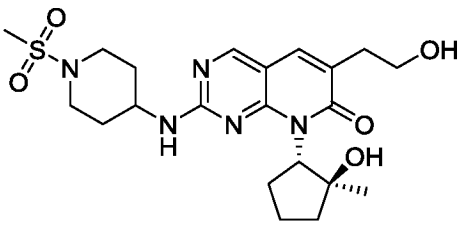
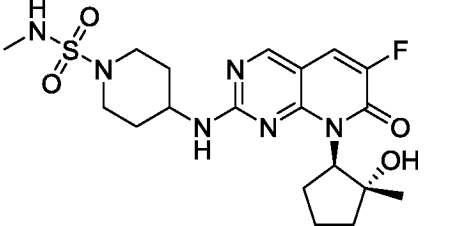
			>99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 111
111 (A)	 (+)-2-{[1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 5.40-5.19 (m, 1H), 4.07-3.92 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 4H), 2.92-2.76 (m, 1H), 2.69-2.34 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 3H), 2.15 (d, <i>J</i>=0,8 Гц, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.39 (t, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H), 1.16 (s, 3H); [α]_D²² +11,7 (<i>c</i> 0,18, MeOH) 94% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 110
112 (A)	 (-)-2-{[1-(циклопропилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	484 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.76-5.71 (m, 1H), 5.44-5.20 (m, 1H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.84 (br s, 1H), 2.51 (br s, 1H), 2.33-2.17 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.05-1.83 (m, 4H), 1.72-1.63 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.04-0.99 (m, 2H); [α]_D²⁰ -15,3 (<i>c</i> 0,13, MeOH) 95% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 113

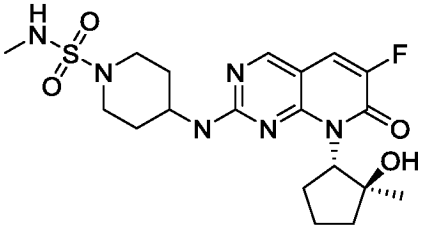
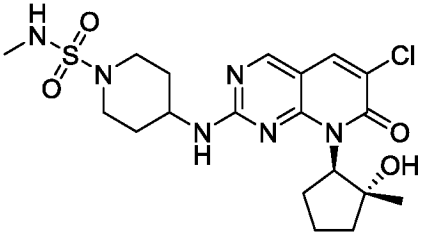
113 (A)	 (+)-2-{[1-(циклопропилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	484 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 5.77-5.71 (m, 1H), 5.40-5.17 (m, 1H), 4.08-3.92 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 2H), 2.84 (br s, 1H), 2.66-2.39 (m, 1H), 2.32-2.18 (m, 4H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (br s, 4H), 1.71-1.62 (m, 2H), 1.22-1.18 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.02 (dd, <i>J</i>=2.3, 7,8 Гц, 2H); [α]_D²⁰ +7,3 (<i>c</i> 0,11, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 112
114 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	502 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 5.30 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.83-3.71 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 3H), 3.23 (t, <i>J</i>=5,9 Гц, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.85 (br s, 1H), 2.50 (d, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 2.30-2.17 (m, 2H), 2.15 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 3H), 2.07-1.81 (m, 4H), 1.65 (d, <i>J</i>=11,0 Гц, 2H), 1.16 (s, 3H); [α]_D²⁰ -7,7 (<i>c</i> 0,20, CHCl₃) 97% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 115
115 (A)		502 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.77 (t, <i>J</i>=5,9

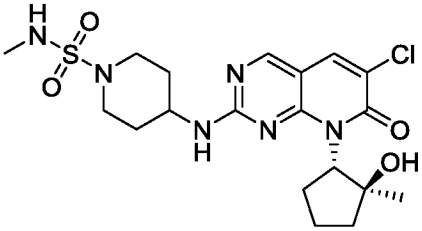
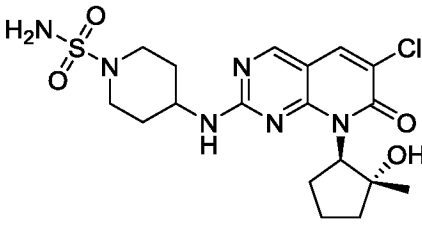
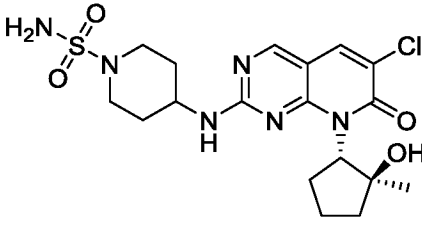
	(+)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-({1-[(2-метоксиэтил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)-6-метилпиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		Гц, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.23 (t, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.87 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.16 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +1,6 (<i>c</i> 0,12, CHCl ₃) 98% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 114
116 (A)	 (-)-2-({1-[(циклопропилметил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	498 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5.26 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.91-3.79 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.90 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H), 2.62-2.38 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.15 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.07-1.81 (m, 4H), 1.72-1.58 (m, 2H), 1.19-1.08 (m, 4H), 0.77-0.65 (m, 2H), 0.43-0.31 (m, 2H); [α] _D ²⁰ -3,9 (<i>c</i> 0,19, CHCl ₃) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 117
117 (A)	 (+)-2-({1-[(циклопропилметил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-	498 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 5.30 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.86 (t, <i>J</i> =10,8 Гц, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 3H), 2.50 (br s, 1H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.14 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 3H), 2.07-1.81 (m, 4H), 1.65

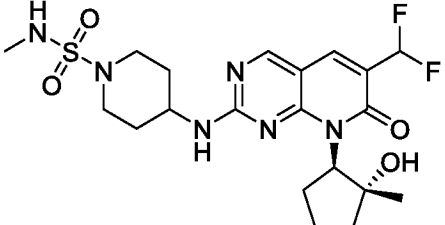
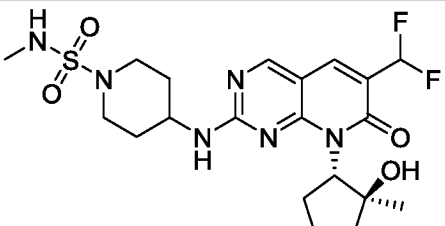
	метилциклопентил]-6-метилпиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		(dd, $J=3.9, 11.2$ Гц, 2H), 1.18-1.08 (m, 4H), 0.77-0.69 (m, 2H), 0.38 (q, $J=5.0$ Гц, 2H); [α] _D ²⁰ +2,8 (c 0,14, CHCl ₃) 94% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 116
118 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-((1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	526 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 1H), 5.78-5.71 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.74 (q, $J=9.3$ Гц, 2H), 3.10 (d, $J=10.8$ Гц, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.16 (s, 3H); [α] _D ²⁰ -17,6 (c 0,07, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 119
119 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-((1-[(2,2,2-трифторэтил)сульфонил]пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	526 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.34 (d, $J=1.3$ Гц, 1H), 5.77-5.72 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.74 (q, $J=9.4$ Гц, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 3H), 2.15 (d, $J=1.0$ Гц, 3H), 2.07-1.82 (m, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.16 (s, 3H); [α] _D ²⁰ +14,0 (c 0,09, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 118

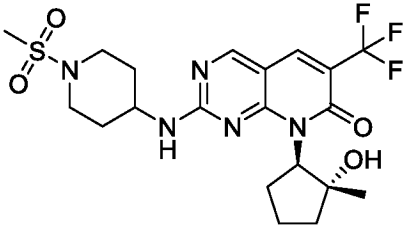
120 (F)	 (-)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-6-ил)ацетонитрил	483 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.84 (d, <i>J</i>=12,3 Гц, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.01-2.87 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.76 (br s, 1H), 2.41-2.14 (m, 4H), 2.09-1.80 (m, 4H), 1.74-1.61 (m, 2H), 1.15 (s, 3H); [α]_D²⁰ -10 (<i>c</i> 0.12, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 121
121 (F)	 (+)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиридин-6-ил)ацетонитрил	483 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.51 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 5.78 (br s, 1H), 5.58-5.37 (m, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.84 (d, <i>J</i>=11,8 Гц, 2H), 3.66 (br s, 2H), 2.98-2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.75 (br s, 1H), 2.40-2.12 (m, 4H), 2.07-1.79 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 2H), 1.14 (s, 3H); [α]_D²⁰ +8,5 (<i>c</i> 0.13, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 120
122 (A)	 (-)-6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-	488 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 5.75 (t, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5.51-5.26 (m, 1H), 4.10-3.92 (m, 1H), 3.83 (d, <i>J</i>=14,8 Гц, 4H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.82 (s, 7H), 2.31-2.16 (m, 3H), 2.08-1.78 (m, 4H), 1.76-1.63 (m, 3H), 1.15 (s, 3H); [α]_D²⁰ -6,3 (<i>c</i> 0.14, CHCl₃)

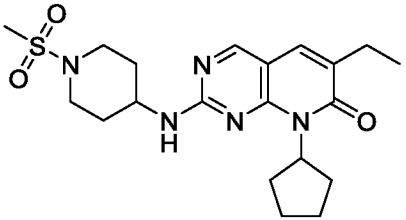
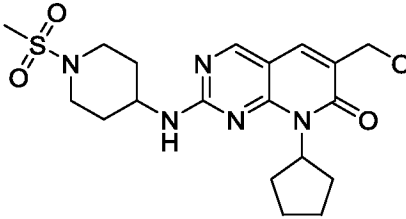
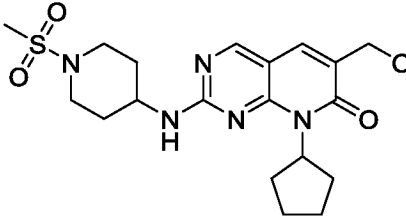
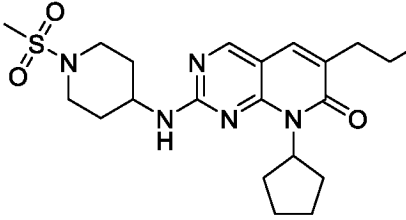
	<i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		>99% ее; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 123
123 (A)	 (+)-6-(2-гидроксиэтил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	488 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.79 (t, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 5.52-5.24 (m, 1H), 4.10-3.93 (m, 1H), 3.91-3.73 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.85-2.66 (m, 7H), 2.33-2.17 (m, 3H), 2.09-1.78 (m, 4H), 1.75-1.63 (m, 3H), 1.16 (s, 3H); $[\alpha]_D^{20} +7,1$ (<i>c</i> 0,13, CHCl ₃) >99% ее; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 122
124 (B)	 (-)-4-({6-фтор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	455	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.58 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.52-4.30 (m, 1H), 4.03-3.82 (m, 1H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.89-2.75 (m, 2H), 2.52 (d, <i>J</i> =4,6 Гц, 3H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.25-2.08 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.87 (br s, 2H), 1.69 (d, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 1.60 (d, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 1.45 (d, <i>J</i> =9,9 Гц, 1H), 0.97 (br s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -136.1 (d, <i>J</i> =148,8 Гц, 1F) $[\alpha]_D^{20} -17,6$ (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 98% ее; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 125

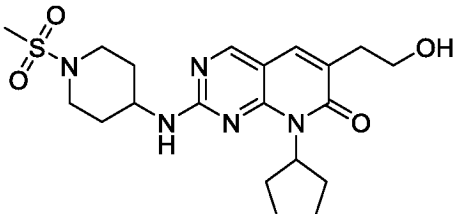
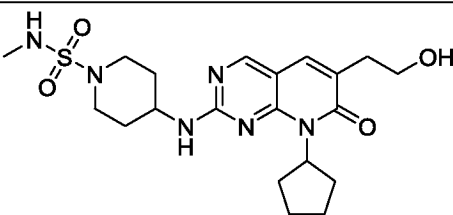
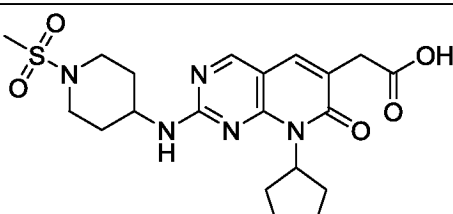
125 (B)	 (+)-4-({6-фтор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	437 [M-H₂O+H]⁺ ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.58 (br s, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 7.03 (br s, 1H), 5.89 (br s, 1H), 4.49-4.31 (m, 1H), 4.05-3.79 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.52 (br s, 3H), 2.27-2.04 (m, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.69 (d, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 1.60 (d, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 1.45 (br s, 1H), 0.98 (br s, 3H) ¹⁹F ЯМР (377МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = от -135.6 до -136.6 (m, 1F) [α]_D²⁰ +18,2 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) >95% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 124
126 (D)	 (-)-4-({6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	471 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.91 (t, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.57 (t, <i>J</i>=11,3 Гц, 2H), 2.88 (t, <i>J</i>=11,9 Гц, 2H), 2.56 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.12-1.95 (m, 3H), 1.93-1.82 (m, 2H), 1.76-1.51 (m, 3H), 1.01 (s, 3H) [α]_D²² -13,5 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 127

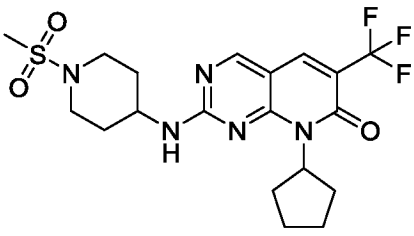
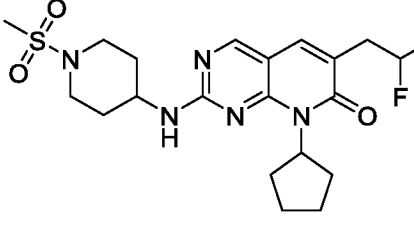
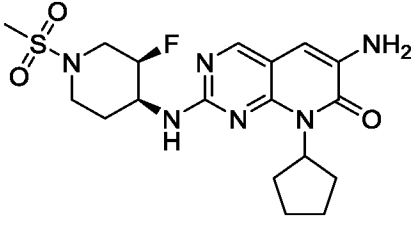
127 (D)	 (+)-4-((6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	471 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.59 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 5.91 (t, <i>J</i>=8,1 Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.57 (t, <i>J</i>=11,2 Гц, 2H), 2.88 (t, <i>J</i>=11,8 Гц, 2H), 2.56 (d, <i>J</i>=4,9 Гц, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.11-1.84 (m, 5H), 1.78-1.52 (m, 3H), 1.01 (s, 3H) [α]_D²² +14,4 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 126
128 (D)	 (-)-4-((6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	457 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.50 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.38 (br s, 2H), 5.82 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.45 (t, <i>J</i>=10,8 Гц, 2H), 2.66 (t, <i>J</i>=11,7 Гц, 2H), 2.05-2.16 (m, 1H), 1.98 (d, <i>J</i>=10,6 Гц, 1H), 1.91 (d, <i>J</i>=10,5 Гц, 2H), 1.81 (br s, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.47-1.60 (m, 2H), 0.92 (s, 3H) [α]_D²² -20,2 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) w/примерно10% MeOH) 97% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 129
129 (D)		457 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.38 (br s, 2H), 5.82 (t, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 3.98

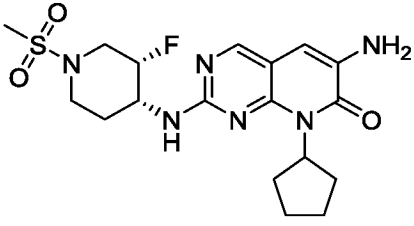
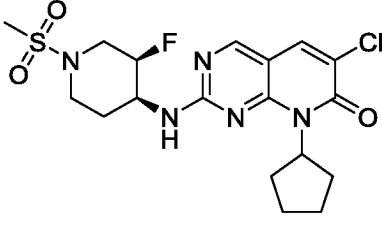
	(+)-4-(6-хлор-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид		(br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.45 (t, $J=10,7$ Гц, 2H), 2.66 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.85-2.04 (m, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.60-1.69 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H), 0.93 (s, 3H) [α] _D ²² +18,6 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) w/примерно 10% MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 128
130 (E)	 (-)-4-((6-(дифторметил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	487	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 6.83 (t, $J=55,0$ Гц, 2H), 6.71 (br s, 1H), 5.87 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.99 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 3.58 (t, $J=12,2$ Гц, 2H), 2.88 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2.56 (br s, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.12-1.80 (m, 5H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.03 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 30°C) δ = от -117.1 до -117.2 (m, 2F) [α] _D ²² -21,5 (<i>c</i> 0,2, CHCl ₃) w/примерно10% MeOH) 90% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 131
131 (E)		487	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.72 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 6.83 (t, $J=54,0$ Гц, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.86 (t, $J=8,1$

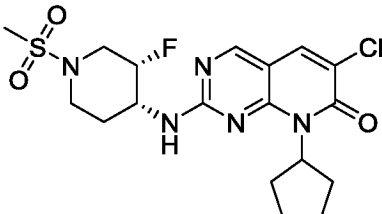
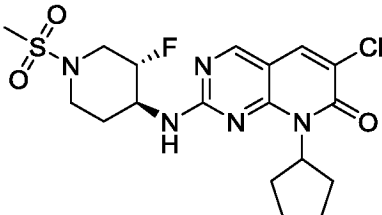
	(+)-4-(6-(дифторметил)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)- <i>N</i> -метилпиперидин-1-сульфонамид		Гц, 1H), 4.08 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.58 (br s, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> =11,8 Гц, 2H), 2.56 (br s, 3H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.11-1.94 (m, 3H), 1.89 (br s, 2H), 1.77-1.52 (m, 3H), 1.03 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 30°C) δ = от -117.1 до -117.2 (m, 2F) [α] _D ²² +20,1 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃ w/примерно 10% MeOH) 98% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 130
132 (E)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(трифторметил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	490	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.66 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> =7,6 Гц, 1H), 5.62-5.92 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.54 (t, <i>J</i> =11,5 Гц, 2H), 2.80-2.89 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.05-2.16 (m, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.85-1.96 (m, 2H), 1.73-1.85 (m, 2H), 1.58-1.70 (m, 2H), 1.42-1.58 (m, 1H), 0.94 (s, 3H) ¹⁹ F ЯМР (377МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = от -63.28 до -63.42 (m, 3F) [α] _D ²² -19,6 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) >99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная.
133-140	В тексте о способах		

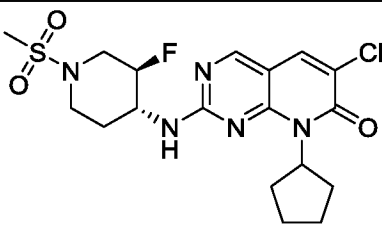
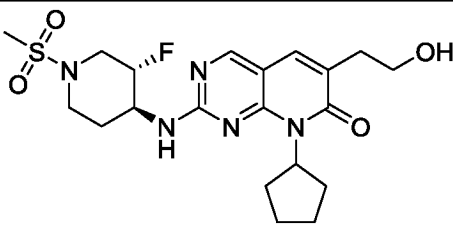
141 (A)	 8-циклопентил-6-этил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	420	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37-7.11 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.08-3.86 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> =12,5 Гц, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.47 (q, <i>J</i> =7,6 Гц, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.09-1.93 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 4H), 1.15 (t, <i>J</i> =7,4 Гц, 3H)
142 (A)	 8-циклопентил-6-(метоксиметил)-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	458 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.43 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.90-5.85 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.95-4.10 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.94-2.75 (m, 5H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 4H)
143 (A)	 8-циклопентил-6-(гидроксиметил)-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.59 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.33 (br s, 1H), 5.85 (quin, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4.79 (br s, 1H), 4.36 (br s, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.07-1.95 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H)
144 (A)	 8-циклопентил-6-(2-	450	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.88 (quin, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 5.23 (br s, 1H), 4.03 (br d, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3.80 (br d, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H), 3.65 (t,

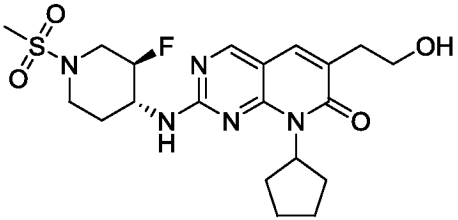
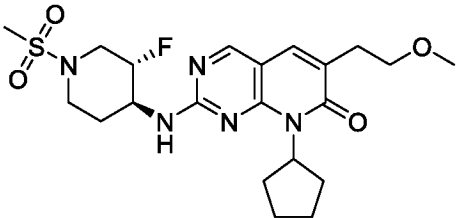
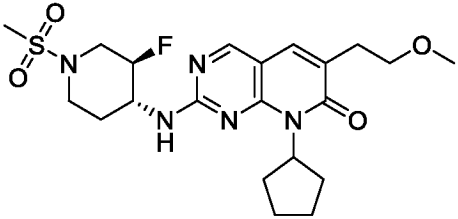
	метоксиэтил)-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		$J=6,1$ Гц, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.01-2.89 (m, 2H), 2.87-2.79 (m, 5H), 2.35 (br s, 2H), 2.20 (br dd, $J=3.1$, 13,4 Гц, 2H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.76-1.63 (m, 4H)
145 (A)	 8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ = 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.29 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 5.86 (quin, $J=8,9$ Гц, 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.72-3.50 (m, 5H), 2.98-2.85 (m, 5H), 2.63 (t, $J=6,5$ Гц, 2H), 2.41-2.24 (m, 2H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.85-1.73 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 4H)
146 (A)	 4-{[8-циклопентил-6-(2-гидроксиэтил)-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил]амино}-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	451	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.89 (quin, $J=8,8$ Гц, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.87 (t, $J=5,6$ Гц, 2H), 3.74 (br d, $J=12,8$ Гц, 2H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.83 (t, $J=5,5$ Гц, 2H), 2.77 (d, $J=5,5$ Гц, 3H), 2.35 (br s, 2H), 2.16 (br dd, $J=3.4$, 13,2 Гц, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.92-1.80 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, $J=10,5$ Гц, 4H)
147 (F)	 (8-циклопентил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-	450	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 + D_2O) δ = 8.54 (br s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.77 (br s, 1H), 4.01-3.89 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 2H), 3.42-3.31 (m, 2H), 2.92-2.77 (m, 5H), 2.24 (br s, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.05-1.86 (m, 4H), 1.80-1.50 (m,

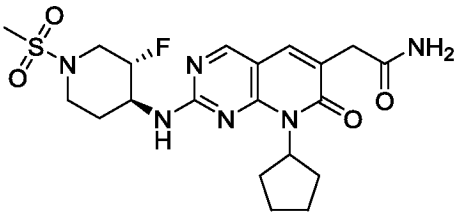
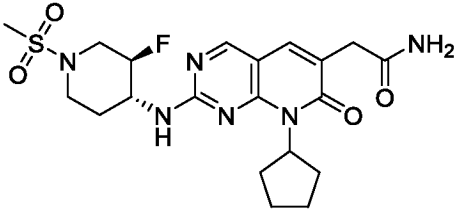
	ил]амино}-7-оксо-7,8- дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)уксусная кислота		6H)
148 (E)	 8-циклопентил-2-{{1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}-6- (трифторметил)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	460	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.75 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 5.83 (quin, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> =6.48, 13.45 Гц, 1H), 3.64 (td, <i>J</i> =3.42, 12.47 Гц, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H), 2.06-1.95 (m, 4H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.74-1.59 (m, 4H) ¹⁹ F ЯМР (377 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = от -69.27 до -61.50 (m, 3F)
149 (C)	 8-циклопентил-6-(2,2- дифторэтил)-2-{{1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино} пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	456	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (br s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.12 (tt, <i>J</i> =4.6, 57,0 Гц, 1H), 5.84 (quin, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 4.18-4.03 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.10 (dt, <i>J</i> =4.5, 16,4 Гц, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H), 2.24-2.13 (m, 3H), 2.11- 1.98 (m, 3H), 1.95-1.82 (m, 5H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ = -115.4 (td, <i>J</i> =16.0, 57,2 Гц, 1F)
150 (H)	 6-амино-8-циклопентил-2- {{(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино} пиридо[2,3-	425	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.40 (br s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.16 (br s, 2H), 4.92 (d, <i>J</i> =49,1 Гц, 1H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i> =11,4 Гц, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i> =13.6, 37,6 Гц, 2H), 3.02-2.94 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.19 (br s, 2H), 2.03-1.86 (m,

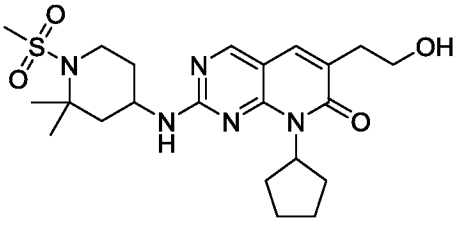
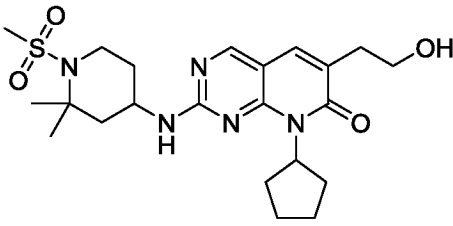
	<i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер В		3H), 1.82-1.73 (m, 3H), 1.61 (br s, 2H) Пик 2 из 2, RT=2,306 мин Колонка Chiralcel OJ-3 4,6x100 мм, 3 мкм; 30% MeOH/DEA при 120 бар, 4 мл/мин 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 151
151 (H)	 6-амино-8-циклопентил-2- {[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер А	425	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.40 (s, 1H), 7.15 (br s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.92 (d, <i>J</i>=48,9 Гц, 1H), 4.17-3.99 (m, 1H), 3.85 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 1H), 3.13 (dd, <i>J</i>=13,6, 37,4 Гц, 2H), 2.97 (t, <i>J</i>=11,4 Гц, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.19 (br s, 2H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.61 (br s, 2H) Пик 1 из 2, RT=1,212 мин Колонка Chiralcel OJ-3 4,6x100 мм, 3 мкм; 30% MeOH/DEA при 120 бар, 4 мл/мин 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 150
152 (D)	 (-)-6-хлор-8-циклопентил-2- {[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-	444	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.58 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 8.05-7.77 (m, 2H), 5.96-5.64 (m, 1H), 5.08-4.72 (m, 1H), 4.26-3.97 (m, 1H), 3.91-3.73 (m, 1H), 3.61 (br s, 1H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.87 (d, <i>J</i>=15,2 Гц, 3H), 2.10 (br s,

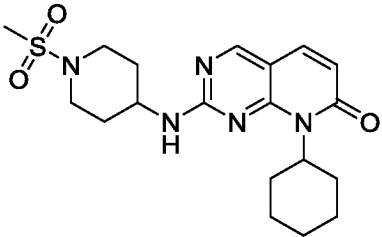
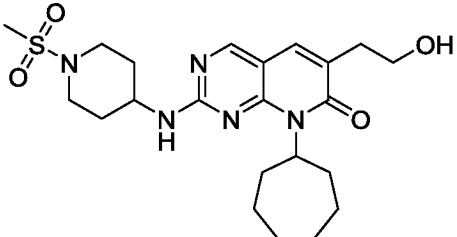
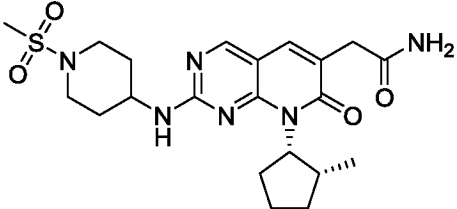
	ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		2H), 1.91 (d, $J=15,0$ Гц, 3H), 1.74 (br s, 3H), 1.65-1.47 (m, 2H) [α] _D ²² -70,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 153
153 (D)	 (+)-6-хлор-8-циклопентил-2- {[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	444	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.63 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 8.26-7.81 (m, 2H), 6.09-5.72 (m, 1H), 5.08- 4.73 (m, 1H), 4.38-4.00 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 1H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.99 (d, $J=9,7$ Гц, 1H), 2.91 (d, $J=17,6$ Гц, 3H), 2.15 (br s, 2H), 2.04-1.89 (m, 4H), 1.79 (br s, 3H), 1.67-1.53 (m, 2H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -200.6 (d, $J=251,8$ Гц, 1F) [α] _D ²² +70,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 152
154 (D)	 (-)-6-хлор-8-циклопентил-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	444	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.58 (d, $J=16,2$ Гц, 1H), 8.21-7.81 (m, 2H), 5.96-5.69 (m, 1H), 4.88- 4.48 (m, 1H), 4.37-4.00 (m, 1H), 3.79-3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.18-2.93 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H), 2.21 (d, $J=7,3$ Гц, 1H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.72 (br s, 2H), 1.66-1.42 (m, 3H) [α] _D ²² -5,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная.

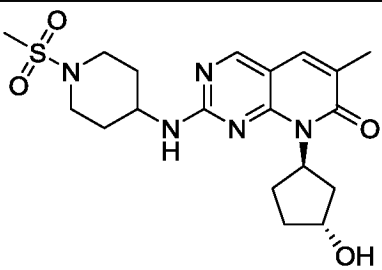
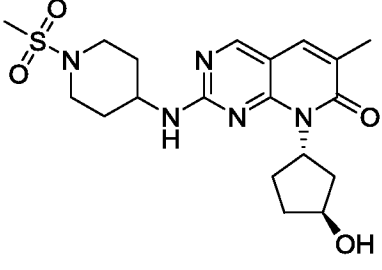
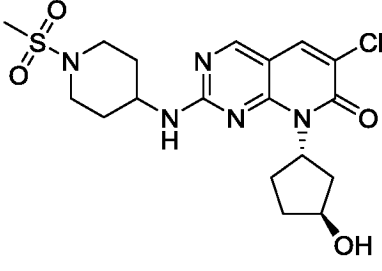
			Энантиомер соединения Пр. 155
155 (D)	 (+)-6-хлор-8-циклопентил-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	444	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.58 (d, <i>J</i> =15,5 Гц, 1H), 8.27-7.69 (m, 2H), 6.10-5.25 (m, 1H), 4.80- 4.47 (m, 1H), 4.31-4.01 (m, 1H), 3.73-3.58 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 3.16-2.92 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H), 2.21 (br s, 1H), 2.12-1.84 (m, 4H), 1.73 (br s, 2H), 1.66-1.42 (m, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -186.8 (d, <i>J</i> =144,2 Гц, 1F) [α] _D ²² +4,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) примерно 98.8% ee, абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 154
156 (G)	 (-)-8-циклопентил-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)- 3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}-6-(2- гидроксиэтил)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	455	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.54 (s, 1H), 7.53 (s, 2H), 5.94-5.75 (m, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> =49,0 Гц, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.63 (q, <i>J</i> =5,7 Гц, 2H), 3.55 (d, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.14-1.93 (m, 3H), 1.85-1.59 (m, 5H) [α] _D ²² -4,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 96% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 157

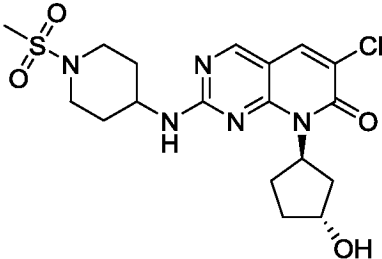
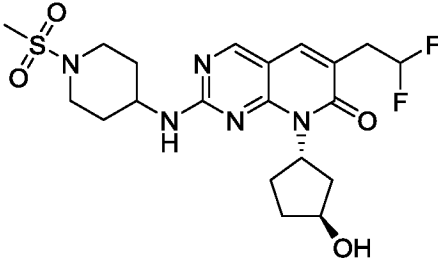
157 (G)	 (+)-8-циклопентил-2-{[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-гидроксиэтил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	455 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.54 (s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 5.85 (t, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 4.73 (d, <i>J</i>=49,0 Гц, 1H), 4.26 (br s, 2H), 3.86-3.48 (m, 4H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.63 (br s, 2H), 2.32 (br s, 2H), 2.16-1.94 (m, 3H), 1.86-1.57 (m, 5H) [α]_D²² +17,6 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 156
158 (G)	 (-)-8-циклопентил-2-{[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	468 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.40 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.92-5.83 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.74-4.60 (m, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.95-3.92 (m, 1H), 3.67-3.63 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.84-2.80 (m, 2H), 2.36-2.35 (m, 3H), 2.05 (br s, 2H), 1.85-1.69 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -186.8 (d, <i>J</i>=130,5 Гц, 1F) [α]_D²² -12,9 (<i>c</i> 0,10, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 159
159 (G)	 (+)-8-циклопентил-2-{[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	468 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.41 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.88 (quin, <i>J</i>=9,0 Гц, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.85-4.55 (m, 1H), 4.31 (br d, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 4.00-3.86 (m, 1H), 3.66 (t, <i>J</i>=6,1 Гц, 3H), 3.40-3.34

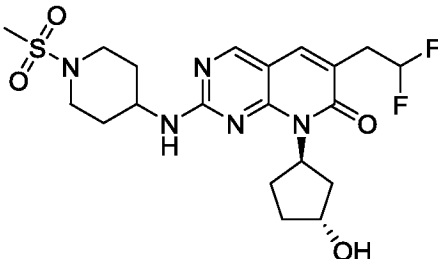
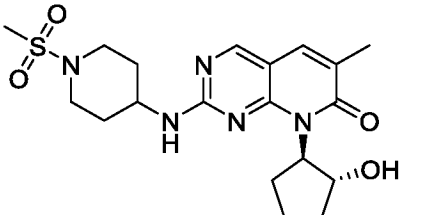
	(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-метоксиэтил)пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		(m, 3H), 3.20 (br d, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.83 (t, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 2.43-2.26 (m, 3H), 2.06 (br s, 2H), 1.92-1.65 (m, 5H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = -186.4 (s, 1F) [α] _D ²² +2,86 (<i>c</i> 0,105, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 158
160 (F)	 (-)-2-(8-циклопентил-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}-7-оксо-7,8- дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	467	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.61 (s, 1H), 8.03-7.72 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.01-5.71 (m, 1H), 4.83-4.57 (m, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.13 (br s, 1H), 3.04 (br t, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.27-1.90 (m, 5H), 1.80-1.56 (m, 5H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = -186.4 (s, 1F) [α] _D ²² -12,5 (<i>c</i> 0,1, DMSO) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 161
161 (F)	 (+)-2-(8-циклопентил-2- {[(3<i>S</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}-7-оксо-7,8- дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	467	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.62 (s, 1H), 7.96-7.78 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 4.33-4.22 (m, 1H), 3.74 (br s, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.27-3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.27-1.90 (m, 5H), 1.80-1.56 (m, 5H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = -186.4 (s, 1F) [α] _D ²² +12,5 (<i>c</i> 0,1, DMSO) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 160

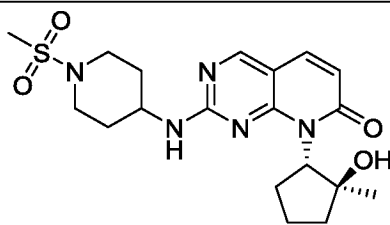
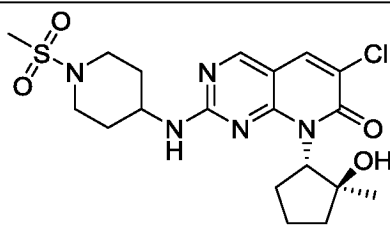
	(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид		2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.17-1.98 (m, 5H), 1.75-1.66 (m, 5H). Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 160
162 (G)	 (+)-8-циклопентил-2-{[2,2-диметил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-гидроксиэтил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	465	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.56 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H) 8.53 (br s, 1H) 7.66 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H) 7.53 (br s, 2H) 5.86 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H) 4.61 (br s, 1H) 4.08 (br s, 1H) 3.11 (t, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H) 2.97 (s, 4H) 2.57 (t, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H) 1.96 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 4H) 1.74 (br s, 4H) 1.60 (br s, 2H) 1.50 (s, 6H) [α] _D ²² +71,2 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 163
163 (G)	 (-)-8-циклопентил-2-{[2,2-диметил-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-6-(2-гидроксиэтил)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	465	¹ H ЯМР (700 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.56 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H) 8.53 (br s, 1H) 7.66 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H) 7.53 (br s, 2H) 5.86 (t, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H) 4.61 (br s, 1H) 4.08 (br s, 1H) 3.11 (t, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H) 2.97 (s, 4H) 2.57 (t, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H) 1.96 (d, <i>J</i> =12,3 Гц, 4H) 1.74 (br s, 4H) 1.60 (br s, 2H) 1.50 (s, 6H) [α] _D ²² -70,7 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 162

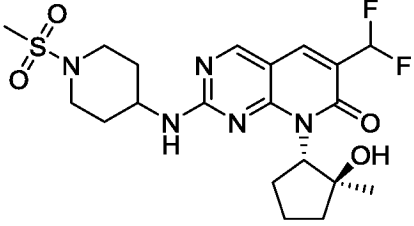
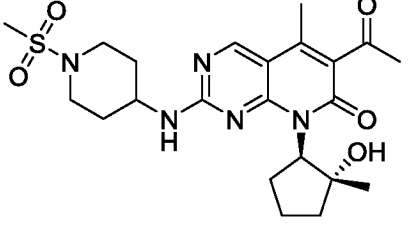
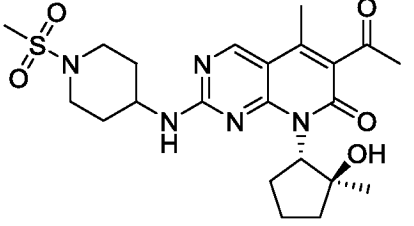
164 (A)	 8-циклогексил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	406	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41-7.39 (d, 1H), 6.37 (br s, 1H), 5.54 (br s, 1H), 5.40-5.25 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.24-2.21 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 5H), 1.42-1.25 (m, 3H).
165 (A)	 8-циклогептил-6-(2-гидроксиэтил)-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	486 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.50 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.35 (br s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 4.28 (br t, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 3.95 (br d, <i>J</i>=6,5 Гц, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 5H), 2.61 (t, <i>J</i>=6,5 Гц, 2H), 2.04 (br dd, <i>J</i>=3.1, 13,2 Гц, 2H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.75-1.59 (m, 9H), 1.58-1.45 (m, 3H)
166 (F)	 2-(8-[(1<i>S</i>,2<i>R</i>)-2-метилциклопентил]-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	463	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 6.10-5.92 (m, 1H), 5.67-5.07 (m, 2H), 4.03 (br s, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.56-3.40 (m, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.77-2.56 (m, 1H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.20 (d, <i>J</i>=10,0 Гц, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.98-1.84 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.59 (m, 1H), 0.76 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H) [α]_D²² +24,7 (<i>c</i> 0,2, DMSO) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия

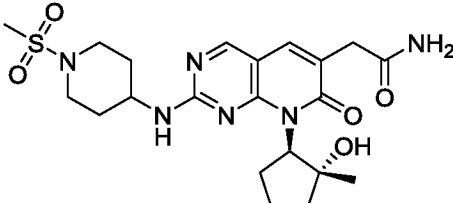
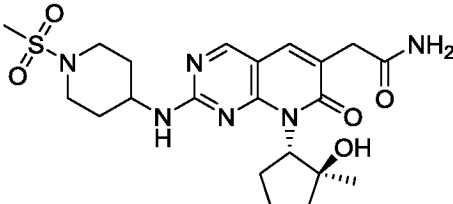
			известная.
167 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.49 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.27 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 6.14 (quin, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.26 (d, <i>J</i> =3,3 Гц, 1H), 3.89-4.03 (m, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> =12,1 Гц, 2H), 2.88-2.96 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.88-2.03 (m, 3H), 1.58-1.74 (m, 4H) [α] _D ²² -14,8 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 168
168 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.49 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.14 (br s, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.26 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.62 (d, <i>J</i> =10,0 Гц, 2H), 2.92 (br s, 3H), 2.87 (br s, 3H), 2.22 (br s, 2H), 2.04 (br s, 6H), 1.65 (d, <i>J</i> =9,0 Гц, 4H) [α] _D ²² +12,1 (<i>c</i> 0,1, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 167
169 (D)		442	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.40-6.22 (m, 1H), 5.73-5.27 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.80 (br d, <i>J</i> =12,0 Гц, 2H), 3.85-3.71 (m,

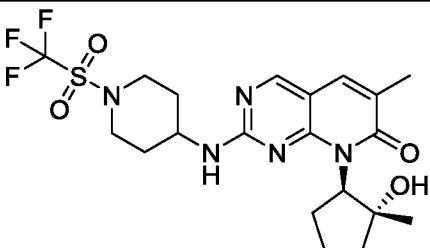
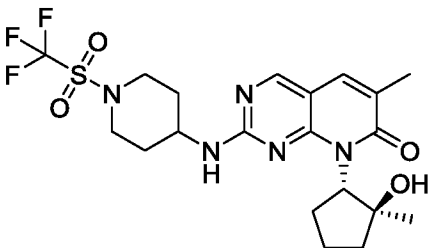
	(+)-6-хлор-8-[(1 <i>R</i> *,3 <i>R</i> *)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		1H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.56 (br s, 1H), 2.46 (dtd, $J=4.6, 8.5, 12.7$ Гц, 1H), 2.32-2.07 (m, 4H), 1.88 (br t, $J=11.2$ Гц, 1H), 1.74 (br d, $J=12.5$ Гц, 3H) [α] _D ²² +9,5 (c 1,9, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 170
170 (D)	 (-)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он		¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 6.40-6.21 (m, 1H), 5.66-5.27 (m, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.03 (br s, 1H), 3.80 (br d, $J=12.3$ Гц, 2H), 3.02-2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.56 (br s, 1H), 2.47 (dtd, $J=4.5, 8.6, 12.9$ Гц, 1H), 2.32-2.07 (m, 4H), 1.88 (br t, $J=11.3$ Гц, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.81-1.67 (m, 3H) [α] _D ²² -9,66 (c 2,9, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 169
171 (J)	 (+)-6-(2,2-дифторэтил)-8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-	472	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (d, $J=5.9$ Гц, 1H), 6.18-6.09 (m, 1H), 6.21 (tt, $J=4.3, 57.1$ Гц, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.32 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.62 (d, $J=11.7$ Гц, 2H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.99 (br s, 3H), 1.77-1.55 (m, 4H)

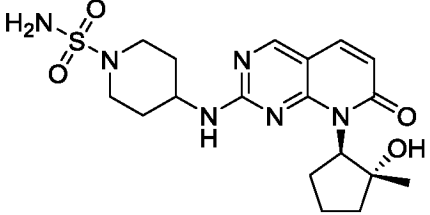
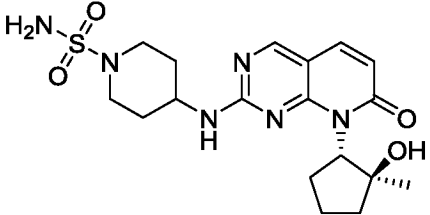
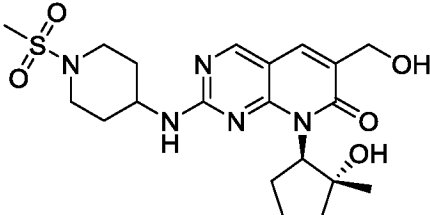
	<i>d</i>]пириимидин-7(8 <i>H</i>)-он		¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -114.4 (td, <i>J</i> =17.2, 57,2 Гц, 1F) [α] _D ²² +13,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) примерно 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 172
172 (J)	 (-)-6-(2,2-дифторэтил)-8- [(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3- гидроксициклопентил]-2-{[1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он	472	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.58 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.52 (br s, 1H), 6.19-6.09 (m, 1H), 6.21 (tt, <i>J</i> =4.6, 57,2 Гц, 1H), 4.47 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.69-3.54 (m, 2H), 3.05 (dt, <i>J</i> =4.5, 17,2 Гц, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 4H), 1.77-1.58 (m, 4H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -114.4 (td, <i>J</i> =17.7, 56,1 Гц, 1F) [α] _D ²² -5,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 171
173 (A)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2- гидроксициклопентил]-6-метил- 2-{[1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пириимидин-7(8<i>H</i>)-он	444 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =1,0 Гц, 1H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> =10,3 Гц, 2H), 2.95 (t, <i>J</i> =11,4 Гц, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.20 (dd, <i>J</i> =4.1, 12,9 Гц, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.06-1.86 (m, 3H), 1.71 (dd, <i>J</i> =6.5, 12,3 Гц, 3H) [α] _D ²² +16,7 (<i>c</i> 0,1, MeOH)

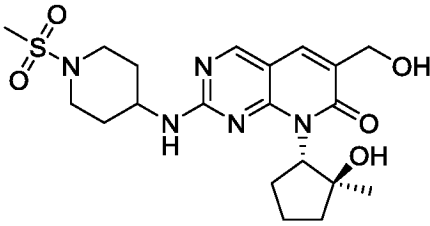
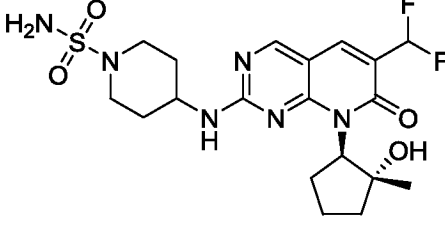
			98% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная
174 (A)	 8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	444	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.36 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.73 (t, <i>J</i> =8,5 Гц, 1H), 5.52-5.30 (m, 1H), 4.10-3.89 (m, 1H), 3.82 (t, <i>J</i> =10,3 Гц, 2H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.33-2.13 (m, 3H), 2.09-1.96 (m, 2H), 1.96-1.80 (m, 2H), 1.75-1.62 (m, 3H), 1.18 (s, 3H) [α] _D ²² +7,28 (<i>c</i> 2,06, CHCl ₃) 99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 2
175 (D)	 6-хлор-8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	456	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.67-8.57 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.06-7.73 (m, 1H), 5.90 (t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4.48-4.33 (m, 1H), 4.05-3.82 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 2.88 (s, 4H), 2.86-2.76 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.17 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 2H), 2.03-1.77 (m, 4H), 1.73-1.40 (m, 3H), 0.87-1.07 (m, 3H) [α] _D ²² +15,4 (<i>c</i> 0,1 MeOH) 99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 9

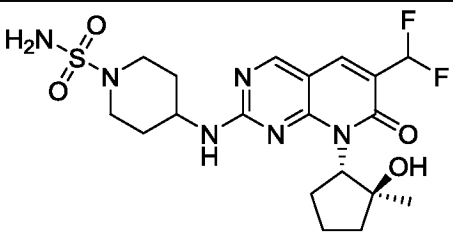
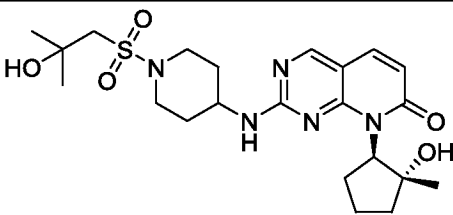
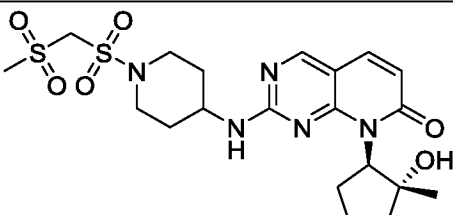
176 (E)	 6-(дифторметил)-8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 6.83 (t, <i>J</i>=56,0 Гц, 1H), 5.87 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4.11-3.96 (m, 2H), 3.62 (t, <i>J</i>=11,6 Гц, 2H), 2.97-2.89 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.26-2.14 (m, 1H), 2.14-1.82 (m, 5H), 1.79-1.51 (m, 3H), 1.03 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = от -125.2 до -113.7 (m, 2F) [α]_D²² +24,7 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃) >99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная. Энантиомер соединения Пр. 10
177 (I)	 (-)-6-ацетил-8-[(1<i>R</i>[*],2<i>R</i>[*])-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-5-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	479 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.91-8.71 (m, 1H), 8.12-7.64 (m, 1H), 5.87 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4.44-4.22 (m, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.66-3.49 (m, 2H), 2.95-2.79 (m, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (d, <i>J</i>=9,4 Гц, 2H), 2.02-1.89 (m, 3H), 1.85 (br s, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H), 1.07-0.94 (m, 3H) [α]_D²² -36,5 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 178
178 (I)		479 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.86-8.77 (m, 1H), 8.08-7.74 (m, 1H), 5.94-5.80 (m, 1H), 4.40-4.27 (m, 1H), 4.13-3.82 (m, 1H), 3.64-

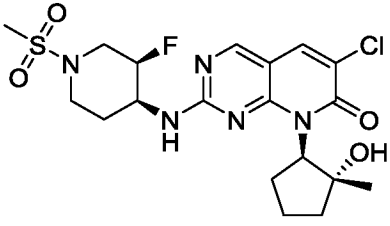
	(+)-6-ацетил-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-5-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		3.51 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 5H), 2.38 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (d, $J=10,0$ Гц, 2H), 2.07-1.90 (m, 3H), 1.85 (br s, 2H), 1.65 (br s, 3H), 0.99 (br s, 3H) [α] _D ²² +27,0 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 177
179 (F)	 (-)-2-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	501 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.61 (br s, 1H), 5.79 (br s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.89-3.76 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.02-2.87 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.35-2.13 (m, 4H), 2.06-1.82 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.15 (s, 3H) [α] _D ²² -11,81 (<i>c</i> 0,11, MeOH)) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 180
180 (F)	 (+)-2-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	501 [M+Na] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.45 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 5.82 (br s, 1H), 5.53 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.83 (d, $J=10,5$ Гц, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.00-2.72 (m, 6H), 2.37-2.14 (m, 4H), 2.07-1.83 (m, 4H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.15 (s, 3H) [α] _D ²² +10,90 (<i>c</i> 0,11, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия

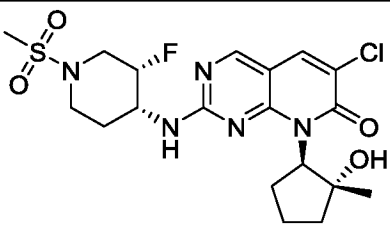
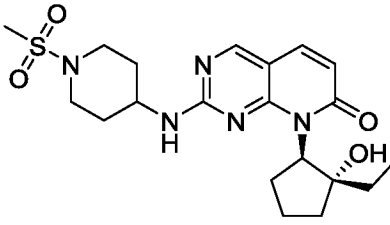
			неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 179
181 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-((1-[(трифторметил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиродо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	490	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i>=7,7 Гц, 1H), 5.94-5.80 (m, 1H), 4.09 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.92-3.76 (m, 2H), 3.43-3.27 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.77-1.51 (m, 3H), 0.99 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = -75.41 (s, 3F) [α]_D²² -11,6 (<i>c</i> 0,3, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 182
182 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-((1-[(трифторметил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиродо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	490	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 6.97 (br s, 1H), 5.87 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.93-3.76 (m, 2H), 3.35 (q, <i>J</i>=10,8 Гц, 2H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00-1.81 (m, 3H), 1.76-1.46 (m, 3H), 0.99 (s, 3H) ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = -75.41 (s, 3F) [α]_D²² +5,82 (<i>c</i> 0,33, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная. Энантиомер соединения Пр. 181

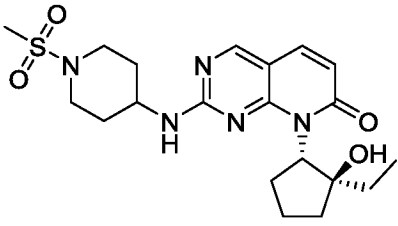
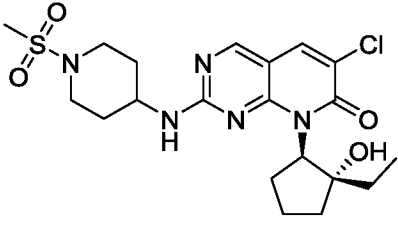
183 (A)	 (-)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	423 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.48 (br s, 2H), 6.19 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 5.85 (t, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.53 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 2H), 2.73 (t, <i>J</i>=11,6 Гц, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.28-2.13 (m, 1H), 2.13-1.80 (m, 5H), 1.75-1.56 (m, 3H), 1.02 (s, 3H) [α]_D²² = -24,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 184
184 (A)	 (+)-4-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	423 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.55 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7.42 (br s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 6.19 (d, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 5.85 (t, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.98-3.82 (m, 1H), 3.53 (t, <i>J</i>=10,6 Гц, 2H), 2.73 (t, <i>J</i>=11,6 Гц, 2H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.12-1.79 (m, 5H), 1.77-1.51 (m, 3H), 1.02 (s, 3H) [α]_D²² = +18,0 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 95% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 183
185 (A)	 (-)-6-(гидроксиметил)-8-((8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	452 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.82-5.73 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.02 (br d, <i>J</i>=7,8 Гц, 1H), 3.82 (br t, <i>J</i>=10,8 Гц, 2H), 2.97-

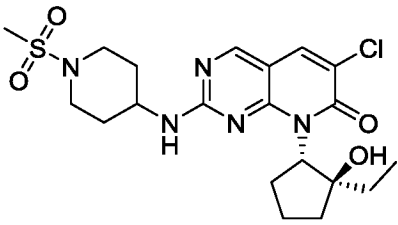
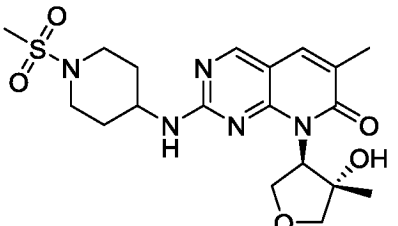
	[(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.31-2.18 (m, 3H), 2.12-1.78 (m, 5H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.17 (s, 3H) [α] _D ²² -20,7 (с 2, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 186
186 (A)	 (+)-6-(гидроксиметил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	452	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.77 (br t, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.57 (br s, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.87-3.68 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.29-2.17 (m, 3H), 2.13-1.77 (m, 5H), 1.69 (br s, 2H), 1.17 (s, 3H) [α] _D ²² +4,3 (с 2, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 185
187 (E)	 (-)-4-({6-(дифторметил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	473	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 7.01-6.65 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.96-5.71 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> =11,7 Гц, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.04 (s, 3H) [α] _D ²² -18,3 (с 0,4, CHCl ₃) 91% ee; абсолютная стереохимия неизвестная

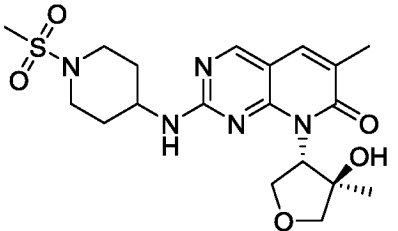
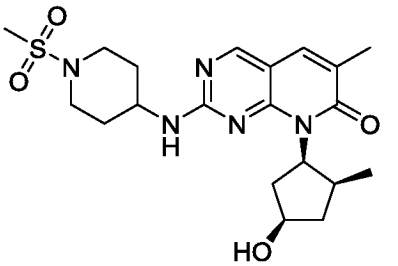
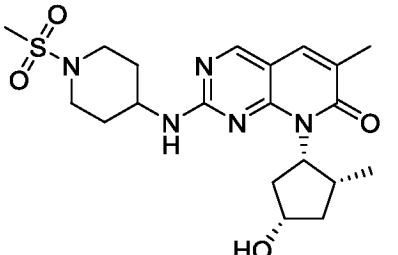
			Энантиомер соединения Пр. 188
188 (E)	 (+)-4-(6-(дифторметил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)пиперидин-1-сульфонамид	473	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 7.01-6.65 (m, 1H), 6.48 (br s, 2H), 5.96-5.71 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> =7,1 Гц, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> =10,4 Гц, 2H), 2.76 (t, <i>J</i> =11,7 Гц, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.14-1.95 (m, 3H), 1.95-1.84 (m, 2H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.04 (s, 3H) $[\alpha]_D^{22} +15,8$ (с 0,1, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 187
189 (A)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-(1-[(2-гидрокси-2-метилпропил)сульфонил]-пиперидин-4-ил}амино)пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	462 [M-H ₂ O+1] ⁺	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,5 Гц, 1H), 6.34 (br d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.81-5.54 (m, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 2.31-2.12 (m, 3H), 2.06-1.83 (m, 5H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.16 (s, 3H) 99% ee; единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная
190 (A)	 8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-	500	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12-3.97 (m, 1H), 3.94-3.82

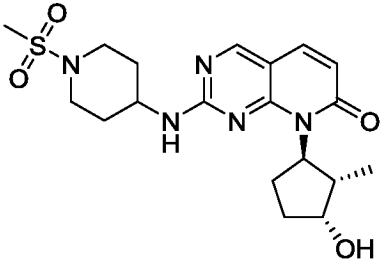
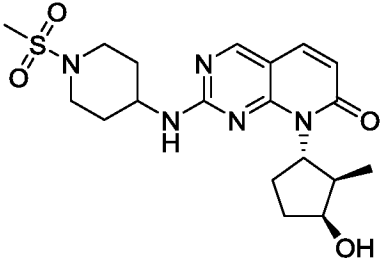
	метилциклопентил]-2-[(1- {[(метилсульфонил)метил]- сульфонил} пиперидин-4- ил)амино]пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он	(m, 2H), 3.36-3.24 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (d, $J=2,8$ Гц, 1H), 2.94-2.73 (m, 1H), 2.31-2.16 (m, 3H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.17 (s, 3H) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная
191 (D)	 (-)-6-хлор-2-{[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.65 (s, 1H), 8.20 (d, $J=5,5$ Гц, 1H), 8.12-7.83 (m, 1H), 5.87 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 5.41-4.82 (m, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.28-3.95 (m, 1H), 3.81 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 3.70 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 3.20-2.99 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 1H), 2.23-2.07 (m, 1H), 2.06-1.89 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.68 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 1.01-0.89 (m, 3H) ¹⁹F ЯМР (565 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -201.1 (br s, 1F) $[\alpha]_D^{22}$ -99,6 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) 98% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия известная R,R по цикlopентильным хиральным центрам, относительная стереохимия известна как <i>cis</i> по пиперидиновым хиральным центрам. Диастереомер соединения Пр. 192

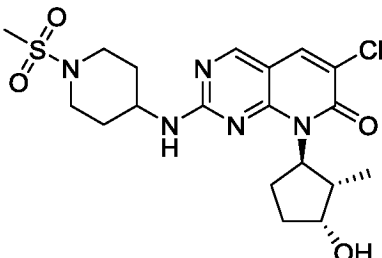
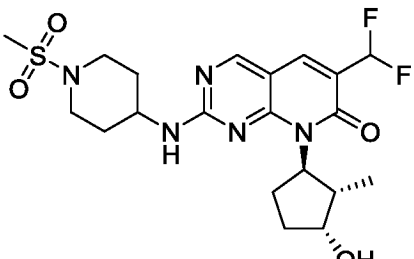
192 (D)	 (+)-6-хлор-2-{[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-3-фтор-1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-8-[(1<i>R</i>,2<i>R</i>)-2-гидрокси-2-метилциклопентил]пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	474 ¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.65 (d, <i>J</i>=7,9 Гц, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 5.97-5.74 (m, 1H), 5.13-4.84 (m, 1H), 4.55-4.32 (m, 1H), 4.29-4.02 (m, 1H), 3.96-3.78 (m, 1H), 3.67 (d, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3.24-2.97 (m, 2H), 2.93 (d, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H), 2.38 (br s, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 2.04-1.75 (m, 5H), 1.68 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 0.98 (d, <i>J</i>=7,5 Гц, 3H) ¹⁹F ЯМР (565 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = -200.8 (br s, 1F) [α]_D²² +8,9 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃) 99% de; единственный диастереомер; абсолютная стереохимия известная <i>R,R</i> по циклопентильным хиральным центрам, относительная стереохимия известна как <i>cis</i> по пиперидиновым хиральным центрам. Диастереомер соединения Пр. 191
193 (A)	 (-)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-этил-2-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.35 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.48 (br s, 1H), 3.99 (br s, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 4H), 2.22 (d, <i>J</i>=12,3 Гц, 3H), 2.09-1.98 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.78 (dd, <i>J</i>=6.7, 12,4 Гц, 1H), 1.73-1.65

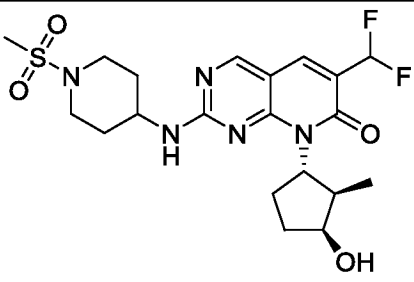
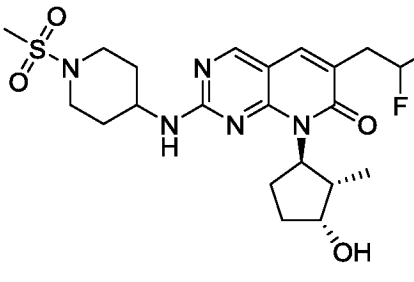
			(m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H), 1.27 (qd, $J=7.3, 14.1$ Гц, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} -5.26$ (c 0,5, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 194
194 (A)	 (+)-(8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-этил-2-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.42 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 6.35 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.46 (br s, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.82 (t, $J=10.8$ Гц, 2H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.87-2.72 (m, 4H), 2.22 (d, $J=11.8$ Гц, 3H), 2.08-1.99 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.78 (dd, $J=6.7, 12.4$ Гц, 1H), 1.72-1.63 (m, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.3$ Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} +2.73$ (c 0,5, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 193
195 (D)	 (-)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-этил-2-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.43 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.49 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.89-3.77 (m, 2H), 2.99-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.66 (br s, 1H), 2.35-2.17 (m, 3H), 2.10-2.03 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.77 (dd, $J=6.3, 12.5$ Гц, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.48 (dd, $J=7.4, 13.9$ Гц, 1H), 1.27 (qd, $J=7.2, 14.2$ Гц, 1H), 0.87

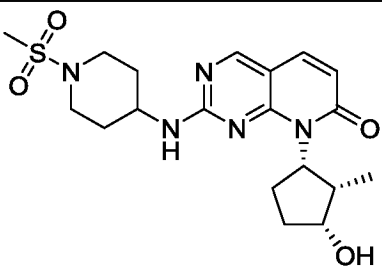
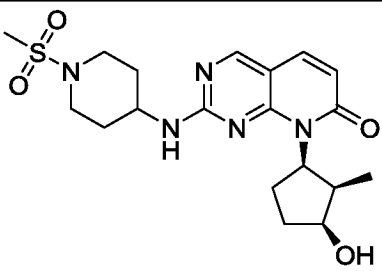
			(t, $J=7,4$ Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} -2,08$ (c 0,4, CHCl_3) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 196
196 (D)	 (+)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*)-2-этил-2-гидроксициклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	470	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.43 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.87 (br s, 1H), 5.50 (br s, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.89-3.73 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 3H), 2.66 (br s, 1H), 2.36-2.16 (m, 3H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.77 (dd, $J=7.0, 12,3$ Гц, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.54-1.44 (m, 1H), 1.27 (qd, $J=7.3, 14,1$ Гц, 1H), 0.87 (t, $J=7,2$ Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} +1,66$ (c 0,4, CHCl_3) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 195
197 (A)	 (-)-8-[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	438	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 8.41 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.51 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (d, $J=9,0$ Гц, 1H), 3.83 (t, $J=11,2$ Гц, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 5H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.16 (s, 3H) $[\alpha]_D^{22} -20,5$ (c 0,12, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 198

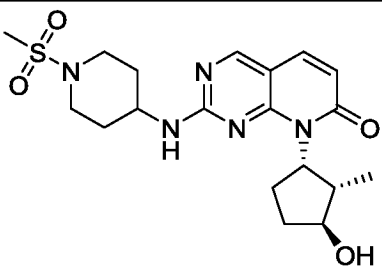
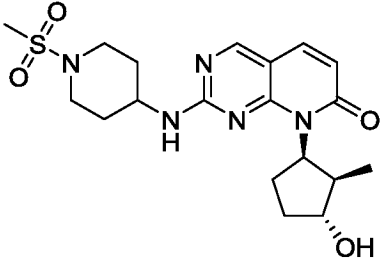
198 (A)	 (+)-8-[(3<i>R</i>*,4<i>S</i>*)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	438 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.41 (s, 1H), 7.37 (d, <i>J</i>=1,0 Гц, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.29 (t, <i>J</i>=9,0 Гц, 2H), 4.10-3.99 (m, 1H), 3.91 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 3.87-3.79 (m, 2H), 2.96-2.88 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.29-2.14 (m, 5H), 1.70 (m, <i>J</i>=12,8 Гц, 2H), 1.16 (s, 3H) [α]_D²² +11,21 (<i>c</i> 0,116, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 197
199 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,4<i>R</i>*)-4-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	458 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 6.12-5.92 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.43 (br d, <i>J</i>=6,3 Гц, 1H), 4.04 (br d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 3.88-3.50 (m, 3H), 2.98 (br d, <i>J</i>=14,8 Гц, 2H), 2.88-2.78 (m, 3H), 2.57-2.41 (m, 3H), 2.28 (td, <i>J</i>=7.6, 12,7 Гц, 1H), 2.23-2.13 (m, 5H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.78-1.68 (m, 2H), 0.80 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 3H) [α]_D²² -14,5 (<i>c</i> 0,2, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 200
200 (A)		458 [M+Na]⁺ ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H), 7.36 (d, <i>J</i>=1,3 Гц, 1H), 6.13-5.90 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 4.42 (br t, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.88-3.45 (m, 3H), 2.96

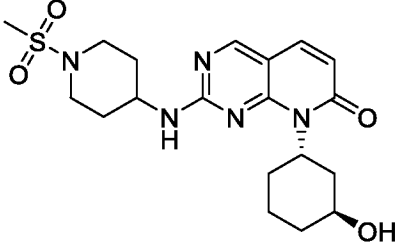
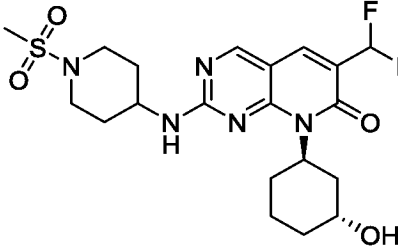
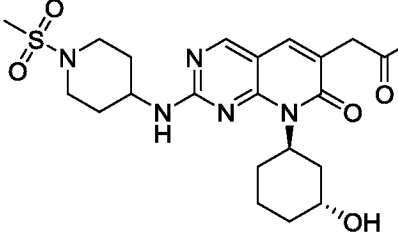
	(+)-8-[(1 <i>R</i> *,2 <i>S</i> *,4 <i>R</i> *)-4-гидрокси-2-метилциклопентил]-6-метил-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		(br s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.55-2.39 (m, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.17 (d, <i>J</i> =1,3 Гц, 5H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.74-1.65 (m, 2H), 0.81 (d, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H) [α] _D ²² +18,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 199
201 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.56 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 5.84-5.63 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 3H), 2.89-2.79 (m, 3H), 2.31-2.17-(m, 2H), 2.03-1.86-(m, 2H), 1.77-1.56 (m, 3H), 0.84 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) [α] _D ²² -17,2 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 202
202 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино} пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.56 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7.48 (br s, 1H), 6.21 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 5.87-5.63 (m, 1H), 4.23 (d, <i>J</i> =3,7 Гц, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.99-3.83 (m, 1H), 3.70-3.45 (m, 2H), 2.98-2.788 (m, 6H), 2.29-2.14 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.76-1.56 (m, 3H), 0.84 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H)

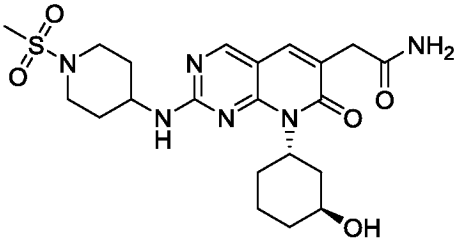
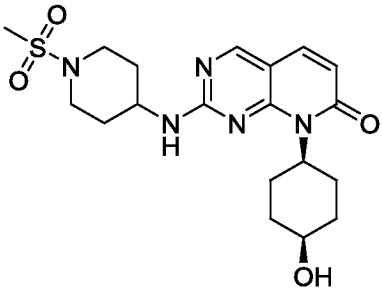
			$[\alpha]_D^{22} +19,9$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 201
203 (D)	 (-)-6-хлор-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	456	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.61 (br s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05-7.69 (m, 1H), 5.79 (br s, 1H), 4.53 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.04-3.74 (m, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> =10,5 Гц, 2H), 2.97-2.73 (m, 6H), 2.18 (br s, 2H), 1.96 (br s, 3H), 1.78-1.46 (m, 3H), 0.81 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} -9,5$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная Получен из соединения Пр. 201
204 (E)	 (-)-6-(дифторметил)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H), 6.94-6.47 (m, 1H), 5.65 (d, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 4.18 (d, <i>J</i> =3,3 Гц, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.54 (dd, <i>J</i> =4.40, 11.49 Гц, 2H), 2.87-2.75 (m, 6H), 2.14 (br s, 2H), 1.99-1.80 (m, 3H), 1.70-1.46 (m, 3H), 0.76 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = от -118.6 до -114.9 (m, 2F) $[\alpha]_D^{22} -29,9$ (<i>c</i> 0,4, MeOH) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная

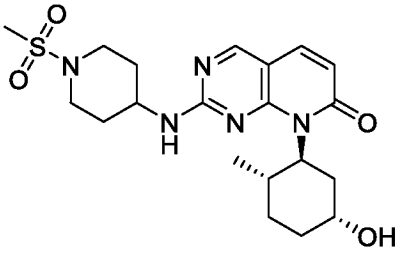
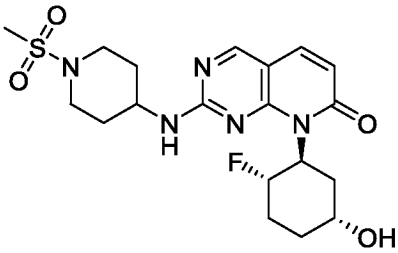
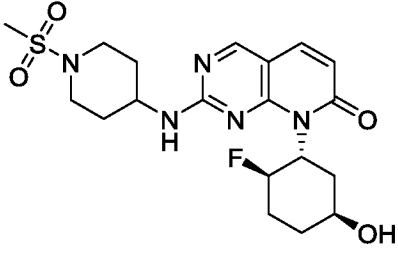
			Получен из соединения Пр. 201 Энантиомер соединения Пр. 205
205 (E)	 (+)-6-(дифторметил)-8- [(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2- метилциклопентил]-2-{[1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.73 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.04-6.55 (m, 1H), 5.84- 5.63 (m, 1H), 4.27 (d, <i>J</i> =3,8 Гц, 1H), 4.14 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.64 (dd, <i>J</i> =4.03, 12.35 Гц, 2H), 2.96-2.82 (m, 6H), 2.23 (br s, 2H), 2.07-1.91 (m, 3H), 1.77-1.55 (m, 3H), 0.86 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H). ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, CDCl ₃) δ = от -119.9 до -118.0 (m, 2F). [α] _D ²² +19,6 (<i>c</i> 0,5, MeOH) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная Получен из соединения Пр. 202 Энантиомер соединения Пр. 204
206 (J)	 (-)-6-(2,2-дифторэтил)-8- [(1<i>R</i>*,2<i>S</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2- метилциклопентил]-2-{[1- (метилсульфонил)пиперидин-4- ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	486	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.60 (br s, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.22 (tt, <i>J</i> =4.6, 57,1 Гц, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.05- 3.74 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.04 (dt, <i>J</i> =4.2, 17,1 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.88-2.77 (m, 3H), 2.20 (br s, 2H), 1.95 (br s, 3H), 1.78-1.45 (m, 3H), 0.80 (d, <i>J</i> =6,8 Гц, 3H) [α] _D ²² -10,3 (<i>c</i> 0,1, MeOH) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия неизвестная

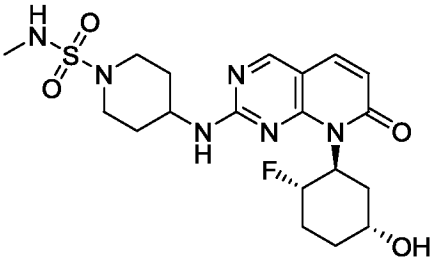
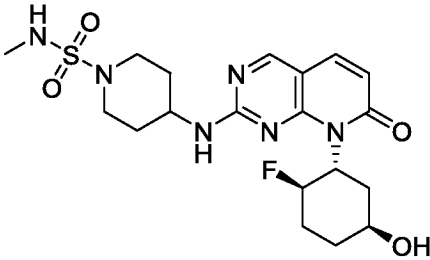
			Получен из соединения Пр. 201
207 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.57 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7.56 (d, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 6.19 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.16-5.95 (m, 1H), 4.96 (d, <i>J</i> =10,8 Гц, 1H), 4.00-3.73 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 2H), 2.91-2.811 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.82-1.70 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 3H), 0.57 (d, <i>J</i> =7,5 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} +27,3$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 208
208 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = 8.67 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 6.29 (d, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 6.06-6.24 (m, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> =10,5 Гц, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.61 (dd, <i>J</i> =6.72, 10.88 Гц, 2H), 2.91-3.01 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.64-2.79 (m, 1H), 2.39-2.46 (m, 1H), 1.95-2.06 (m, 2H), 1.78-1.91 (m, 2H), 1.60-1.79 (m, 3H), 0.67 (d, <i>J</i> =7,3 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} -33,1$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 207

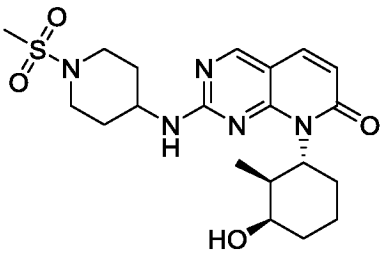
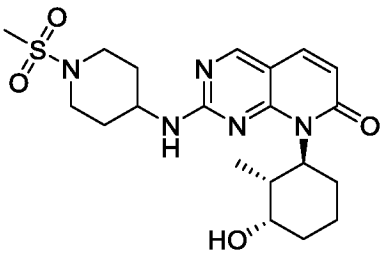
209 (A)	 (+)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.47 (s, 1H), 7.56 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7.39 (d, <i>J</i>=6,2 Гц, 1H), 6.10 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 5.98 (dt, <i>J</i>=7.15, 10.06 Гц, 1H), 4.24 (d, <i>J</i>=5,3 Гц, 1H), 4.18-4.07 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 1H), 3.57-3.46 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.14-2.02 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 3H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.66-1.45 (m, 2H), 1.45-1.28 (m, 1H), 0.62 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H) [α]_D²² +3,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 210
210 (A)	 (-)-8-[(1<i>R</i>*,2<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклопентил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.56 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7.48 (d, <i>J</i>=7,0 Гц, 1H), 6.20 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.08 (dt, <i>J</i>=6.91, 10.18 Гц, 1H), 4.33 (d, <i>J</i>=5,1 Гц, 1H), 4.14-4.28 (m, 1H), 4.05-3.89 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.26-2.11 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 3H), 1.92 (dtd, <i>J</i>=2.51, 9.60, 12.41 Гц, 1H), 1.74-1.57 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 1H), 0.71 (d, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H) [α]_D²² -5,1 (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 209

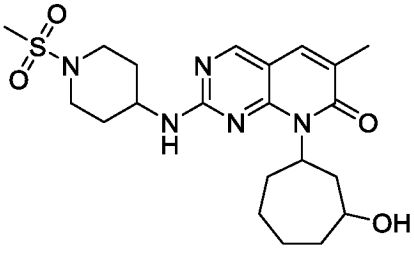
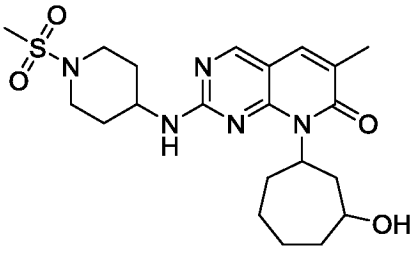
211 (A)	 8-[(1<i>S</i>,3<i>S</i>)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	444 [M+Na]⁺	¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.38 (s, 1H), 7.41 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.32 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5.95 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 4.05-3.87 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 2H), 3.02-2.85 (m, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.67 (d, <i>J</i>=11,3 Гц, 1H), 2.22 (d, <i>J</i>=12,0 Гц, 2H), 1.92-1.69 (m, 8H) [α]_D²² -11,52 (<i>c</i> 0,11, CHCl₃) 98% ee; единственный энантиомер; абсолютная стереохимия известная Энантиомер соединения Пр. 3
212 (E)	 6-(дифторметил)-8-[(1<i>R</i>,3<i>R</i>)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	472	¹H ЯМР (700 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.78-8.65 (m, 1H), 8.15 (d, <i>J</i>=6,4 Гц, 1H), 8.06-7.82 (m, 1H), 6.98-6.71 (m, 1H), 6.18-5.49 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.13 (br s, 1H), 4.05-3.75 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 3.02-2.73 (m, 6H), 2.24-1.90 (m, 2H), 1.86-1.69 (m, 2H), 1.68-1.44 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 1H)¹ [α]_D²² +18,1 (<i>c</i> 0,1, CHCl₃) Единственный энантиомер; абсолютная стереохимия известная.
213 (F)	 (+)-2-(8-[(1<i>R</i>[*],3<i>R</i>[*])-3-гидроксициклогексил]-8-амино-6,7-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	479	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.56 (br s, 1H), 7.95-7.68 (m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.08-5.60 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.68-3.46 (m, 2H), 3.22

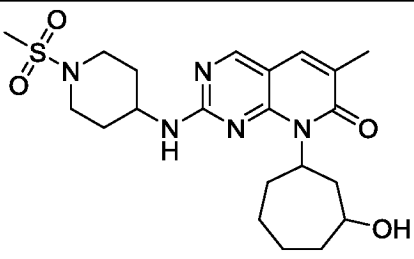
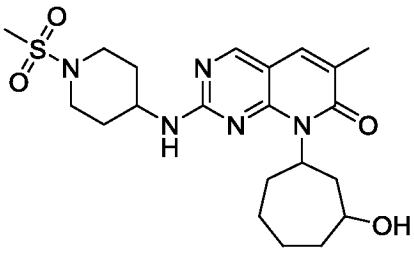
	гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид		(br s, 2H), 2.89 (br s, 3H), 2.84 (br s, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 1.99 (br s, 2H), 1.77-1.32 (m, 8H) $[\alpha]_D^{22} +9,67$ (<i>c</i> 0,2, DMSO) 98% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 214
214 (F)	 (-)-2-(8-[(1<i>R</i>*,3<i>R</i>*)-3-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-6-ил)ацетамид	479	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.56 (br s, 1H), 7.94-7.70 (m, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.34 (br s, 1H), 6.86 (br s, 1H), 6.13-5.62 (m, 1H), 4.49 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.83 (br s, 1H), 3.68-3.50 (m, 2H), 3.22 (br s, 2H), 2.89 (br s, 3H), 2.83 (d, <i>J</i>=8,8 Гц, 2H), 2.48-2.35 (m, 2H), 2.13-1.90 (m, 2H), 1.86-1.33 (m, 8H) $[\alpha]_D^{22} -26,33$ (<i>c</i> 0,2, DMSO) 98% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 213
215 (A)	 8-(<i>цис</i>-4-гидроксициклогексил)-2-{[1-(метилсульфонил)-пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	422	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.58-8.51 (m, 1H), 7.83-7.74 (m, 1H), 7.65 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.28-6.19 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.41-4.19 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 3.29-2.89 (m, 4H), 2.88-2.81 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.63-1.47 (m, 4H), 1.30-1.21 (m, 2H)

216 (A)	 8-[(1<i>S</i>,2<i>S</i>,5<i>R</i>)-5-гидрокси-2-метилциклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ = 8.54 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7.51 (br s, 1H), 6.17 (br s, 1H), 5.92-5.23 (m, 1H), 4.23 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.93 (br d, <i>J</i>=7,3 Гц, 1H), 3.65 (br d, <i>J</i>=12,0 Гц, 2H), 3.04-2.80 (m, 6H), 2.79-2.62 (m, 1H), 2.26-1.89 (m, 2H), 1.85-1.47 (m, 7H), 0.65 (d, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H) [α]_D²² +12,0 (<i>c</i> 0,3, MeOH) Единственный энантиомер, абсолютная стереохимия известная
217 (A)	 (+)-8-[(1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*],5<i>R</i>[*])-2-фтор-5-гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	440 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.41 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i>=9,4 Гц, 1H), 6.34 (br d, <i>J</i>=9,1 Гц, 1H), 6.25 (br s, 1H), 5.82-5.55 (m, 2H), 4.28 (br d, <i>J</i>=2,9 Гц, 1H), 4.04-3.68 (m, 3H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.23 (br d, <i>J</i>=12,1 Гц, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.98-1.75 (m, 5H), 1.74-1.69 (m, 2H) [α]_D²² +3,67 (<i>c</i> 0,2, CHCl₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 218
218 (A)	 (-)-8-[(1<i>S</i>[*],2<i>S</i>[*],5<i>R</i>[*])-2-фтор-5-	440 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ = 8.41 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 6.33 (br d, <i>J</i>=8,8 Гц, 2H), 5.87-5.57 (m, 1H), 5.48 (br s, 1H), 4.29 (br s, 1H), 4.13-3.75 (m, 3H), 3.03-2.88 (m, 2H), 2.84 (s, 3H),

	гидроксициклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3- <i>d</i>]пиримидин-7(8 <i>H</i>)-он		2.24 (br s, 1H), 2.13 (br s, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.80 (br d, $J=15,3$ Гц, 4H), 1.69-1.59 (m, 3H) [α] _D ²² -2,98 (c 0,28, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 217
219 (A)	 (+)-4-({8-[(1<i>S</i>*,2<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-2-фтор-5-гидроксициклогексил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	455	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.41 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 6.33 (br d, $J=9,4$ Гц, 2H), 5.87-5.56 (m, 1H), 5.44 (br s, 1H), 4.28 (br s, 1H), 4.15 (br d, $J=4,7$ Гц, 1H), 3.93 (br d, $J=19,8$ Гц, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.83 (br s, 1H), 2.76 (d, $J=5,4$ Гц, 3H), 2.32-2.00 (m, 4H), 1.96-1.76 (m, 3H), 1.75-1.61 (m, 3H) [α] _D ²² +2,9 (c 0,25, CHCl ₃) 96% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 220
220 (A)	 (-)-4-({8-[(1<i>S</i>*,2<i>S</i>*,5<i>R</i>*)-2-фтор-5-гидроксициклогексил]-7-оксо-7,8-дигидропиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-2-ил}амино)-<i>N</i>-метилпиперидин-1-сульфонамид	455	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ = 8.40 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6.32 (br d, $J=9,3$ Гц, 2H), 5.85-5.59 (m, 1H), 5.53 (br d, $J=6,8$ Гц, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.74 (br s, 2H), 3.01 (br t, $J=10,7$ Гц, 2H), 2.93-2.80 (m, 1H), 2.76 (d, $J=5,0$ Гц, 3H), 2.38-2.00 (m, 4H), 1.98-1.69 (m, 6H) ¹⁹ F ЯМР (376 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ = -177.8 (d, $J=48,6$ Гц, 1F)

			$[\alpha]_D^{22} -3,6$ (<i>c</i> 0,3, CHCl ₃) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 219
221 (A)	 (-)-8-[(1<i>S</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7.47 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.95-5.22 (m, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> =3,5 Гц, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.71-3.57 (m, 2H), 2.94-2.78 (m, 6H), 2.23-1.95 (m, 2H), 1.95-1.71 (m, 3H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.54 (t, <i>J</i> =11,1 Гц, 3H), 0.65 (d, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} -12,3$ (<i>c</i> 0,1, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 222
222 (A)	 (+)-8-[(1<i>S</i>*,2<i>R</i>*,3<i>S</i>*)-3-гидрокси-2-метилциклогексил]-2-{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он	436	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ , 80°C) δ = 8.53 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> =9,3 Гц, 1H), 7.46 (br s, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.88-5.27 (m, 1H), 4.16 (d, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 3.87 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.95-2.81 (m, 6H), 2.24-1.93 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.54 (t, <i>J</i> =10,9 Гц, 3H), 0.65 (d, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H) $[\alpha]_D^{22} +9,4$ (<i>c</i> 0,2, MeOH) 99% ee; абсолютная стереохимия неизвестная Энантиомер соединения Пр. 221

223 (A)	 8-(3-гидроксициклогептил)-6-метил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он} - Изомер А	450 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i>=5,8 Гц, 1H), 5.51 (br s, 1H), 4.18 (d, <i>J</i>=2,0 Гц, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.65 (d, <i>J</i>=12,5 Гц, 2H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.93 (br s, 1H), 1.83-1.45 (m, 10H) Пик 1 из 4, rt 3,91 мин; колонка Chiralcel OJ-3 4,6 x 100 мм, 3 мкм; 10% MeOH @ 120 бар, 4 мл/мин [α]_D²² -1,2 (<i>c</i> 0,1, MeOH) >98% de, единственный диастереомер, абсолютная и относительная стереохимия неизвестные Энантиомер соединения Пр. 224
224 (A)	 8-(3-гидроксициклогептил)-6-метил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он} - Изомер В	450 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.48 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 5.50 (br s, 1H), 4.19 (br s, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.79-3.69 (m, <i>J</i>=8,7 Гц, 1H), 3.65 (d, <i>J</i>=12,4 Гц, 2H), 2.98-2.90 (m, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.07 (br s, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.83-1.49 (m, 10H) Пик 2 of 4, rt 4,52 мин [α]_D²² +1,6 (<i>c</i> 0,1, MeOH) примерно 95% de, единственный диастереомер, абсолютная и относительная стереохимия

			неизвестные Энантиомер соединения Пр. 223
225 (A)	 8-(3-гидроксициклогептил)-6-метил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер C	450	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.06-3.88 (m, 2H), 3.65 (d, <i>J</i>=12,1 Гц, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.81-2.69 (m, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87-1.50 (m, 9H), 1.50-1.36 (m, 1H) Пик 3 из 4, <i>rt</i> 5,15 мин [α]_D²² +21,4 (<i>c</i> 0,1, MeOH) примерно 95% de, единственный диастереомер, абсолютная и относительная стереохимия неизвестные Энантиомер соединения Пр. 226
226 (A)	 8-(3-гидроксициклогептил)-6-метил-2-{{[1-(метилсульфонил)пиперидин-4-ил]амино}пиридо[2,3-<i>d</i>]пиримидин-7(8<i>H</i>)-он - Изомер D	450	¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆, 80°C) δ = 8.47 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H), 5.88 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 4.06-3.89 (m, 2H), 3.71-3.60 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.75 (t, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.52 (m, 9H), 1.50-1.35 (m, 1H) Пик 4 из 4, <i>rt</i> 5,89 мин [α]_D²² -22,9 (<i>c</i> 0,1, MeOH) примерно 95% de, единственный диастереомер, абсолютная и

			относительная стереохимия неизвестные Энантиомер соединения Пр. 225
--	--	--	---

Биологические анализы и данные

Анализ изменения подвижности комплекса CDK2/Циклин E1

Целью анализа комплекса CDK2/Циклин E1 является оценка ингибирования (% ингибирования, значения K_{iapp} (константа ингибирования кажущаяся) и K_i (константа ингибирования)) в присутствии низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. CDK2/Циклин E1 катализирует продуцирование ADP (аденозиндифосфат) из ATP (аденозинтрифосфат), который осуществляет перенос фосфора в пептид-субстрат FL-Peptide-18 (5-FAM-QSPKKG-CONH₂) (SEQ ID NO:1) (CPC Scientific, Sunnyvale, CA). Анализ изменения подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Ферментный комплекс полноразмерная CDK2 дикого типа/полноразмерный Циклин E1 дикого типа получали самостоятельно (бакуловирусная экспрессия, LJC-2080/LJC-2103) и фосфорилировали ферментным комплексом CDK7/Циклин H1/Mat1 с соотношением CDK2:CDK7 50:1 (концентрация в мг/мл) в присутствии 10 mM MgCl₂ и 5 mM ATP при комнатной температуре в течение одного часа. Типичные реакционные растворы (конечный реакционный объем 50 мкл) содержали 2% DMSO ($\pm$ ингибитор), 4 mM MgCl₂, 1 mM DTT (дителиотрейтол), 150 мкМ ATP (K_m (константа Михаэлиса) = 67,4 мкМ), 0,005% Tween-20, 3 мкМ FL-Peptide-18 и 0,36 нМ (каталитически компетентный активный центр) фосфорилированного ферментного комплекса полноразмерная CDK2 дикого типа/Циклин E1 в 25 mM буфера HEPES при pH 7,15. Анализ инициировали добавлением ATP после пятнадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при комнатной температуре в реакционной смеси. Реакцию останавливали после 45 минут при комнатной температуре добавлением 50 мкл 80 mM EDTA, pH 7,5. Значение K_i определяли из аппроксимации данных к уравнению прочно связывающего конкурентного ингибирования Моррисона с концентрацией фермента в качестве переменной величины.

Анализ изменения подвижности комплекса CDK6/Циклин D1

Целью анализа комплекса CDK6/Циклин D1 является оценка ингибирования (% ингибирования, значения K_{iapp} и K_i) в присутствии низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. CDK6/Циклин D1 катализирует продуцирование ADP из АТФ, который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:2). Анализ изменения подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют, и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO ($\pm$ ингибитор), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM DTT, 2 mM АТФ, 0,005% Tween 20 (TW-20), 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 3 нМ (активные центры) CDK6/Циклин D1 в 40 mM буфера HEPES при pH 7,5.

Определения K_i ингибиторов для нефосфорилированного CDK6/Циклин D1 (LJIC-2003A2/1865) инициировали добавлением АТФ (конечный реакционный объем 50 мкл) после двенадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 35 минут добавлением 50 мкл 25 mM EDTA. K_i определяли из графика зависимости фракционной скорости от концентрации ингибитора, аппроксимированного к уравнению Моррисона, с концентрацией фермента в качестве переменной величины.

Что касается анализов изменения подвижности CDK2, CDK4 и CDK6, смотри также Morrison, J. F. (1969) Kinetics of reversible inhibition of enzyme-catalysed reactions by tight-binding inhibitors, *Biochimica et biophysica acta* 185, 269-286; и Murphy, D. J. (2004) Determination of accurate KI values for tight-binding enzyme inhibitors: in silico study of experimental error and assay design, *Analytical biochemistry* 327, 61-67.

Анализ изменения подвижности комплекса CDK4/Циклин D3

Целью анализа комплекса CDK4/Циклин D3 является оценка ингибирования (% ингибирования, значения K_{iapp} и K_i) в присутствии низкомолекулярных ингибиторов с использованием основанного на флуоресценции микрофлюидного анализа изменения подвижности. CDK4/Циклин D3 катализирует продуцирование ADP из АТФ, который осуществляет перенос фосфорила в пептид-субстрат 5-FAM-Dyrktide (5-FAM-RRRFRPASPLRGPPK) (SEQ ID NO:2). Анализ изменения подвижности электрофоретически разделяет имеющие флуоресцентную метку пептиды (субстрат и фосфорилированный продукт) после киназной реакции. И субстрат, и продукт измеряют,

и соотношение этих двух значений используют для получения % превращения субстрата в продукт с использованием LabChip EZ Reader. Типичные реакционные растворы содержали 2% DMSO ($\pm$ ингибитор), 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT, 2 mM ATP, 0,005% TW-20, 3 мкМ 5-FAM-Dyrktide, 2 нМ (активные центры) CDK6/Циклин D1 в 40 mM буфера HEPES при pH 7,5.

Определения K_i ингибиторов для нефосфорилированного CDK4/Циклин D3 (LJIS-2007/2010) инициировали добавлением ATP (конечный реакционный объем 50 мкл) после двенадцатиминутного предварительного инкубирования фермента и ингибитора при 22°C в реакционной смеси. Реакцию останавливали через 35 минут добавлением 50 мкл 25 mM EDTA. K_i определяли из графика зависимости фракционной скорости от концентрации ингибитора, аппроксимированного к уравнению Моррисона, с концентрацией фермента в качестве переменной величины.

Биологическая активность

Данные по биологической активности для выбранных соединений, полученные в анализах изменения подвижности CDK2, CDK6 и CDK4, приведены в Таблице 2 в виде значений K_i (нМ).

Таблица 2

Пример №	CDK2_ K_i (нМ)	CDK6_ K_i (нМ)	CDK4_ K_i (нМ)
1	0,71	1,20	
2	0,20	2,91	1,55
3	0,26	1,17	3,43
4	0,06	0,12	
5	4,75	13,07	
6	0,48	2,38	3,94
7	1,87	2,04	
8	0,09	0,13	0,16
9	0,16	0,25	1,12
10	0,12	0,08	1,37
11	0,67	2,99	
12	1,12		
13	0,19	0,88	
14	2,50		

15	0,46	0,76	
16	0,48	1,14	
17	1,79	2,33	
18	1,19	2,44	
19	0,35	0,96	
20	0,42	1,95	
21	0,29	7,00	
22	0,63	0,33	
23	0,78	0,62	
24	1,59		
25	0,22	0,23	
26	3,84		
27	3,85		
28	1,88	1,20	
29	1,40	0,31	0,66
30	1,35	0,34	
31	2,43	0,87	
32	0,84	1,10	
33	42,61		
34	1,34	0,42	
35	19,19	7,82	
36	0,09	0,13	
37	0,06	0,06	
38	0,27	0,42	
39	1,28		
40	0,08	0,14	
41	0,48	0,36	
42	155,10	46,13	
43	1,56		
44	0,09	0,82	
45	0,93		

46	0,77		
47	0,27	1,09	
48	1,39	0,54	
49	4,43	1,63	
50	0,27	0,08	
51	1,74	0,13	
52	0,12	0,24	
53	1,09	3,79	
54	1.44		
55	4,66		
56	0,28	1,77	
57	5,21		
58	0,27	0,49	
59	4,13	3,37	
60	0,48	3,18	
61	4,55	19,66	
62	0,35	5,69	
63	4,51	16,54	
64	0,35	4,69	
65	4,85	25,55	
66	0,21	2,47	
67	4,05	21,58	
68	0,41	3,23	
69	4,48	22,25	
70	0,35	0,83	
71	0,25	1,55	
72	0,42	1,09	
73	5,03	8,95	
74	0,20	1,01	
75	3,85	4,96	
76	0,21	1,24	

77	4,07	6,60	
78	0,25	1,63	
79	7,32	9,59	
80	0,25	1,53	
81	7,03	6,24	
82	0,10	1,21	
83	1,98	9,77	
84	0,08	0,92	
85	1,98	8,29	
86	0,45	1,60	
87	4,38	8,23	
88	1,34	1,99	
89	17,61	11,33	
90	0,25	0,88	
91	3,01	2,72	
92	0,08	0,26	
93	1,67	5,74	
94	0,09	0,33	
95	1,39		
96	0,24	1,06	
97	2,47	11,83	
98	0,33	0,74	
99	2,88	14,33	
100	0,27	1,07	
101	3,59	23,51	
102	0,24	0,80	
103	3,46	19,55	
104	0,14	0,77	
105	3,35	22,74	
106	0,16	0,11	
107	9,91	184,11	

108	3,27	3,99	
109	0,14	0,19	
110	0,10	0,28	
111	2,14	4,90	
112	0,12	1,24	
113	1,99	4,15	
114	0,17	0,15	
115	2,39	3,17	
116	0,15	0,21	
117	1,74	2,46	
118	0,34	4,36	
119	2,87	4,15	
120	0,16	0,18	0,34
121	2,15	0,82	
122	0,11	0,23	0,92
123	0,76	6,14	
124	0,69	3,84	
125	6,21	36,60	
126	0,20	0,96	
127	3,46	12,56	
128	0,12	0,53	
129	1,47	5,73	
130	0,17	0,43	
131	3,24	23,10	
132	0,57	0,37	
133	2,37	0,94	
134	1,25	0,53	
135	0,84	0,44	
136	3,14	1,35	
137	4,08	6,30	
138	0,87		

139	4,05		
140	1,97	0,63	
141	1,25	0,37	
142	1,88	0,55	
143	2,42	0,19	
144	2,16	10,50	
145	1,41	1,40	
146	1,51	1,10	
147	1,57	0,45	
148	4,18	0,26	
149	2,29		
150	2,63	1,32	
151		7,29	
152	1,36	0,43	
153	63,24	2,23	
154	1,91	0,27	
155	35,94	2,26	
156	1,40	1,94	
157	36,03		
158	3,89	0,66	
159	95,18		
160	4,07	3,55	
161	134,51		
162	3,92	12,34	
163	63,16		
164	2,13	2,82	
165	1,51	2,65	
166	2,23	6,71	
167	1,47	1,63	
168	1,31	1,34	
169	2,76	1,11	

170	6,03	1,82	
171	1,73	1,55	
172	4,38	2,08	
173	2,95	3,52	
174	3,07	6,94	
175	3,14	3,49	
176	1,27	1,87	
177	1,22	0,14	
178	9,04		
179	0,38	2,18	
180	3,76	28,93	
181	1,32	0,85	
182	12,58	9,50	
183	0,10	1,99	
184	1,46	11,79	
185	0,43	0,38	
186	5,65	3,62	
187	0,08	0,29	
188	0,70	2,40	
189	1,20	1,98	
190	0,51	184,11	
191	0,40	0,58	
192	20,89	10,06	
193	2,55	2,27	
194	4,01	5,37	
195	5,49	4,68	
196	5,72	3,84	
197	4,26	4,78	
198	26,90	30,96	
199	2,92	1,09	
200	9,51	4,72	

201	0,12	0,85	
202	0,80	2,44	
203	0,51	1,53	
204	0,51	0,18	
205	5,22	1,27	
206	0,57		
207	5,05		
208	12,37		
209	0,50	0,75	
210	5,36	3,15	
211	2,19	2,22	
212	1,20	0,17	
213	1,73	9,15	
214	27,78	83,34	
215	1,57	2,84	
216	1,48		
217	0,55	2,00	
218	6,28	14,35	
219	0,78	3,90	
220	7,46	18,29	
221	0,13	0,36	
222	2,06		
223	57,15	20,99	
224	24,91	12,00	
225	4,63	3,13	
226	310,07	6,58	

Анализы на клетках

Анализ пролиферации клеток

Клетки OVCAR3 или HCC1806 высевали по 3000 клеток на лунку в 96-луночные планшеты в ростовой среде, содержащей 10% FBS (фетальная коровья сыворотка) и культивировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂. На следующий день соединения

последовательно разводили, начиная с дозы верхнего уровня 10 мМ, для построения 11-точечных кривых 3-кратных разведений в DMSO. Соединения промежуточно разводили 1:200 в ростовой среде, после чего выполняли разведения 1:5 на клетках для получения конечной концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ в 0,1% DMSO на клетках. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в течение 7 суток. Затем осуществляли прямой анализ пролиферации клеток с использованием CYQUANT (Molecular Probes, Eugene, OR), следуя рекомендациям производителя, для определения относительного количества жизнеспособных клеток на Perkin Elmer Envision 2104 Multi Label Reader при длине волны возбуждения 508 нм и длине волны эмиссии 527 нм. Значения IC₅₀ вычисляли посредством аппроксимации кривых концентрация-ответ, применяя четырех-параметрический аналитический метод с использованием программного обеспечения GraphPad Prism.

На Фиг. 2(C) представлены результаты по IC₅₀ для соединения Примера 10 и палбоциклиба в анализе пролиферации клеток OVCAR3. На Фиг. 2(D) представлены результаты по IC₅₀ для соединения Примера 10 и палбоциклиба в анализе пролиферации клеток HCC1806.

ELISA фосфо-серин 807/811 Rb

Клетки OVCAR3 или HCC1806 высевали по 25000 клеток на лунку в 100 мкл ростовой среды и оставляли прикрепляться при 37°C с 5% CO₂ в течение ночи. На следующий день соединения последовательно разводили, начиная с дозы верхнего уровня 10 мМ, для построения 11-точечных кривых 3-кратных разведений в DMSO. Соединения промежуточно разводили 1:200 в ростовой среде, после чего выполняли разведения 1:5 на клетках для получения конечной концентрации от 10 мкМ до 0,1 нМ в 0,1% DMSO на клетках. Клетки OVCAR3 обрабатывали в течение 1 часа, а клетки HCC1806 обрабатывали в течение ночи, при 37°C с 5% CO₂. Клетки подвергали лизису в 100 мкл на лунку буфера для лизиса CST на льду и переносили в предварительно покрытые и заблокированные анти-фосфо-Ser807/811 Rb ELISA-планшеты для инкубирования в течение ночи при 4°C. Планшеты промывали для удаления остаточных несвязанных клеточных белков и добавляли антитело для детектирования полного Rb в течение 90 минут при 37°C. После промывки для удаления несвязанного антитела к полному Rb HRP-меченое антитело оставляли связываться в течение 30 минут при 37°C. После промывки для удаления несвязанного HRP-меченого антитела добавляли реагент-субстрат Glo Substrate Reagent и инкубировали, защитив от света, в течение 5-10 минут. Планшеты считывали в режиме люминисценции и вычисляли значения IC₅₀.

На Фиг. 2(A) представлены результаты по IC₅₀ для соединения Примера 10 и палбоциклиба в ELISA-анализе OVCAR3 Rb. На Фиг. 2(B) представлены результаты по IC₅₀ для соединения Примера 10 и палбоциклиба в ELISA-анализе HCC1806 Rb.

Модели опухолей

Модель опухоли Ovcар3

Линию клеток опухоли Ovcар3, полученную из ATCC (Американская коллекция типовых культур) (ATCC HTB-161™), культивировали в среде RPMI 1640 (1x) (Gibco™ номер по каталогу 11875-093) с 10% FBS (Gibco™ номер по каталогу 26140-079). Для создания модели с ксенотрансплантатом Ovcар3 5 x 10⁶ клеток на мышь имплантировали подкожно в правый задний бок мышей NSG (#5557-NOD.cg-Prkdc^{scid} Jackson Lab). Перед имплантированием клетки суспендировали в 50% матригеля (Cultrex Basement Membrane Extract (BME), Trevigen's Basement Membrane Matrix) и 50% среды RPMI1640 (1x) (Gibco™ номер по каталогу 11875-093), не содержащей сыворотку.

Животных рандомизировали через 39 суток после имплантации по группам, в каждой по 4 мыши. Обработку начинали, когда размеры опухолей достигали 100 мм³-190 мм³. Тестируемые соединения готовили в 40%-ном Captisol и вводили PO (перорально) в дозе 10 и 50 мг/кг QD (один раз в сутки) или 50 мг/кг BID (два раза в сутки) в виде суспензии в течение 14 суток. Результаты по животным регистрировали в указанное время. Мышам, не получавшим лекарственных средств, вводили носитель QD или BID в течение 14 суток. Размеры опухолей измеряли электрическим циркулем непосредственно перед рандомизацией, и объемы опухолей вычисляли по формуле Длина x Ширина x Ширина/2. Размеры опухолей измеряли дважды в неделю электрическим циркулем, и объемы опухолей вычисляли по формуле Длина x Ширина x Ширина/2. Массы тел животных регистрировали дважды в неделю.

На Фиг. 3 представлено дозозависимое ингибирование роста опухолей (мм³) в мышинной модели с ксенотрансплантатом опухоли OVCAR3 для соединения Примера 2, которое вводили в дозах 10 мг/кг массы тела PO QD, 50 мг/кг массы тела PO QD и 50 мг/кг массы тела PO BID.

Модель опухоли HCC1806

источник: HCC1806 (# CRL 2335, ATCC, Manassas, VA)

Линию клеток опухоли HCC1806 культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% фетальной коровьей сыворотки (FBS). Для создания модели с ксенотрансплантатом HCC1806 5 x 10⁶ клеток на мышь имплантировали подкожно в правый задний бок самок мышей NU/NU. Перед имплантацией клетки суспендировали в 50% экстракта базальных

мембран Cultrex и 50% среды RPMI 1640, не содержащей сыворотку.

Животных рандомизировали через 7 суток после имплантации по группам, в каждой по 13 мышей. Обработку начинали, когда размеры опухолей достигали от 100 мм³ до 170 мм³ в День 7. Тестируемые соединения готовили в 0,1%Tween, 0,5% метилцеллюлозы в воде и вводили РО в дозе 30, 50 и 75 мг/кг BID в виде суспензии в течение 14 суток. Мышам, не получавшим лекарственных средств, вводили носитель QD или BID в течение 14 суток. Размеры опухолей измеряли дважды в неделю электрическим циркулем, и объемы опухолей вычисляли по формуле Длина x Ширина x Ширина/2. Массы тел животных регистрировали дважды в неделю.

На Фиг. 4 представлено дозозависимое ингибирование роста опухолей (мм³) в мышинной модели с ксенотрансплантатом опухоли НСС1806 для соединения Примера 2, которое вводили в дозах 30 мг/кг массы тела РО BID, 50 мг/кг массы тела РО BID и 75 мг/кг массы тела РО BID.

Все публикации и патентные заявки, процитированные в данном описании изобретения, во всей их полноте включены в него посредством ссылки. Специалисту в данной области будет очевидно, что некоторые замены и модификации могут быть сделаны без отклонения от замысла или объема прилагаемой формулы изобретения.

SEQUENCE LISTING

<110> PFIZER INC.
 Behenna, Douglas C
 Chen, Ping
 Freeman-Cook, Kevin D
 Hoffman, Robert L
 Jalaie, Mehran
 Nagata, Asako
 Nair, Sajiv K
 Ninkovic, Sacha
 Ornelas, Martha A
 Palmer, Cynthia L
 Rui, Eugene Y

<120> CDK 2/4/6 INHIBITORS

<130> PC72302A

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> 5'FAM labeled Glutamine

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (6)..(6)

<223> Glycine carboxamide

<400> 1

Gln Ser Pro Lys Lys Gly
 1 5

<210> 2

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

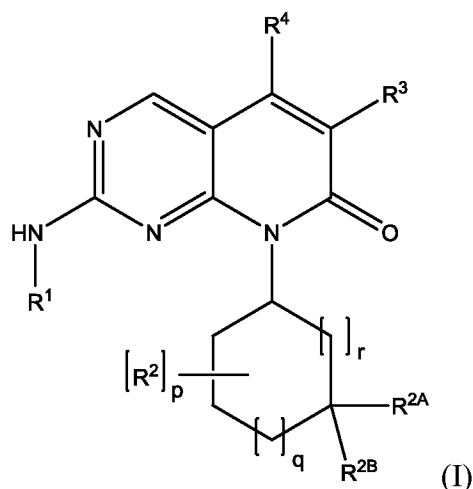
<223> 5'FAM labeled Arginine

<400> 2

Arg	Arg	Arg	Phe	Arg	Pro	Ala	Ser	Pro	Leu	Arg	Gly	Pro	Pro	Lys
1				5					10					15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероцикл и C_3 - C_8 циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R^6 ;

каждый R^2 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил в R^2 , R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^3 представляет собой H, F, Cl, NH_2 , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH, CN, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси, $CONH_2$ и $COOH$;

R^4 представляет собой H, C_1 - C_2 алкил или C_1 - C_2 фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

R^{5B} представляет собой $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

каждый R^6 независимо представляет собой F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

R^7 представляет собой C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R^8 и R^9 независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, -L-(C_3 - C_8 циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил); или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероцикл;

где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен OH , C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси или SO_2Me , и каждый указанный C_3 - C_8 циклоалкил, 5-6-членный гетероцикл и 5-6-членный гетероарил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен C_1 - C_4 алкилом, OH , C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

L представляет собой связь или C_1 - C_4 алкилен, где указанный C_1 - C_4 алкилен возможно замещен OH , C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2 или 3; и

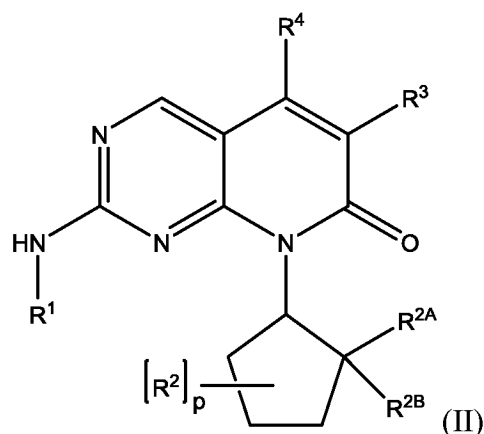
r равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} и возможно дополнительно замещенный одним или более R^6 ; и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$.

3. Соединение по п. 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой F , Cl , C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH .

4. Соединение по п. 1, 2 или 3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H , OH или C_1 - C_4 алкил.

5. Соединение формулы (II):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероцикл и C_3 -

С₈циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R⁶;

каждый R² независимо представляет собой F, OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

где каждый указанный C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил в R², R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

R³ представляет собой H, F, Cl, NH₂, C₁-C₄алкил или C₁-C₄фторалкил, где указанные C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил возможно замещены OH, CN, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, CONH₂ и COOH;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₂алкил или C₁-C₂фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, NHSO₂R⁷ или NHSO₂NR⁸R⁹;

R^{5B} представляет собой NHSO₂R⁷ или NHSO₂NR⁸R⁹;

каждый R⁶ независимо представляет собой F, OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

R⁷ представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, -L-(C₃-C₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R⁸ и R⁹ независимо представляют собой H, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, -L-(C₃-C₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил); или

R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероциклил;

где каждый указанный C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил в R⁷, R⁸ и R⁹ возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси или SO₂Me, и каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил в R⁷, R⁸ и R⁹ возможно замещен C₁-C₄алкилом, OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

L представляет собой связь или C₁-C₄алкилен, где указанный C₁-C₄алкилен возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси; и

p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

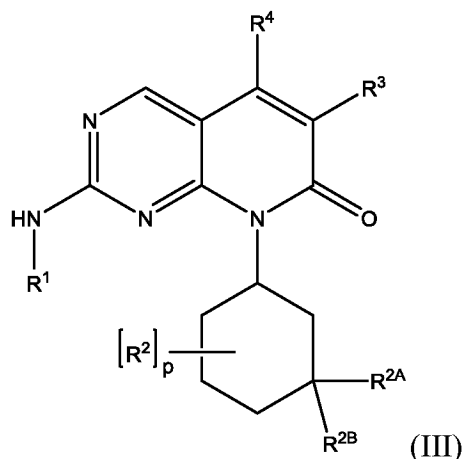
6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} и возможно дополнительно замещенный одним или более R⁶; и R^{5A} представляет собой SO₂R⁷ или SO₂NR⁸R⁹.

7. Соединение по п. 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой F, Cl, C₁-C₄алкил или C₁-C₄фторалкил, где указанные C₁-C₄алкил и C₁-

С₄фторалкил возможно замещены ОН.

8. Соединение по п. 5, 6 или 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, ОН или С₁-С₄алкил.

9. Соединение формулы (III):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R¹ представляет собой 3-10-членный гетероцикл, замещенный R^{5A}, или С₃-С₈циклоалкил, замещенный R^{5B}, где указанные 3-10-членный гетероцикл и С₃-С₈циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R⁶;

каждый R² независимо представляет собой F, ОН, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, ОН, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

где каждый указанный С₁-С₄алкил и С₁-С₄фторалкил в R², R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен ОН, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R³ представляет собой H, F, Cl, NH₂, С₁-С₄алкил или С₁-С₄фторалкил, где указанные С₁-С₄алкил и С₁-С₄фторалкил возможно замещены ОН, CN, С₁-С₄алкокси, С₁-С₄фторалкокси, CONH₂ и COOH;

R⁴ представляет собой H, С₁-С₂алкил или С₁-С₂фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO₂R⁷, SO₂NR⁸R⁹, NHSO₂R⁷ или NHSO₂NR⁸R⁹;

R^{5B} представляет собой NHSO₂R⁷ или NHSO₂NR⁸R⁹;

каждый R⁶ независимо представляет собой F, ОН, С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, С₁-С₄алкокси или С₁-С₄фторалкокси;

R⁷ представляет собой С₁-С₄алкил, С₁-С₄фторалкил, -L-(С₃-С₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R^8 и R^9 независимо представляют собой H, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, $-L-(C_3$ - C_8 циклоалкил), $-L-(5-6$ -членный гетероциклил) или $-L-(5-6$ -членный гетероарил); или

R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероциклил;

где каждый указанный C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 фторалкокси или SO_2Me , и каждый указанный C_3 - C_8 циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил в R^7 , R^8 и R^9 возможно замещен C_1 - C_4 алкилом, OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

L представляет собой связь или C_1 - C_4 алкилен, где указанный C_1 - C_4 алкилен возможно замещен OH, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси; и

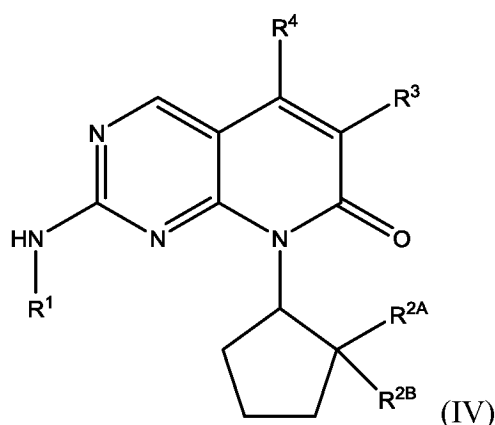
p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} и возможно дополнительно замещенный одним или более R^6 ; и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$.

11. Соединение по п. 9 или 10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой F, Cl, C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH.

12. Соединение по п. 9, 10 или 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил.

13. Соединение формулы (IV):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой 3-10-членный гетероциклил, замещенный R^{5A} , или C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный R^{5B} , где указанные 3-10-членный гетероциклил и C_3 - C_8 циклоалкил возможно дополнительно замещены одним или более R^6 ;

R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, F, OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 фторалкил, C_1 - C_4 алкокси или C_1 - C_4 фторалкокси;

где каждый указанный C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил в R^{2A} и R^{2B} независимо возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

R³ представляет собой H, F, Cl, NH₂, C₁-C₄алкил или C₁-C₄фторалкил, где указанные C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил возможно замещены OH, CN, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси, CONH₂ и COOH;

R⁴ представляет собой H, C₁-C₂алкил или C₁-C₂фторалкил;

R^{5A} представляет собой SO_2R^7 , $SO_2NR^8R^9$, $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

R^{5B} представляет собой $NHSO_2R^7$ или $NHSO_2NR^8R^9$;

каждый R⁶ независимо представляет собой F, OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

R⁷ представляет собой C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, -L-(C₃-C₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероциклил) или -L-(5-6-членный гетероарил);

R⁸ и R⁹ независимо представляют собой H, C₁-C₄алкил, C₁-C₄фторалкил, -L-(C₃-C₈циклоалкил), -L-(5-6-членный гетероцикл) или -L-(5-6-членный гетероарил); или

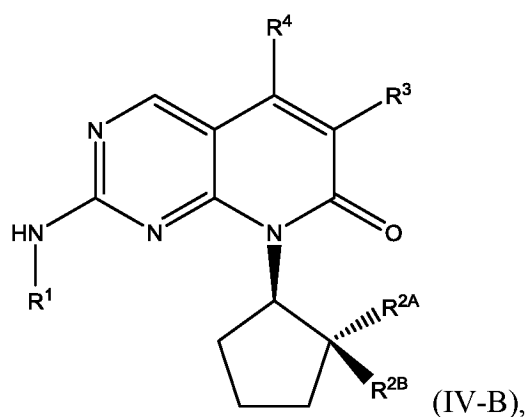
R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членный гетероцикл;

где каждый указанный C₁-C₄алкил и C₁-C₄фторалкил в R⁷, R⁸ и R⁹ возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄фторалкокси или SO₂Me, и каждый указанный C₃-C₈циклоалкил, 5-6-членный гетероциклил и 5-6-членный гетероарил в R⁷, R⁸ и R⁹ возможно замещен C₁-C₄алкилом, OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси;

L представляет собой связь или C₁-C₄алкилен, где указанный C₁-C₄алкилен возможно замещен OH, C₁-C₄алкокси или C₁-C₄фторалкокси; и

равно 0, 1, 2, 3 или 4.

14. Соединение по п. 13, имеющее формулу (IV-B):



или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п. 13 или 14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой 5-6-членный гетероцикл, замещенный R^{5A} ; и R^{5A} представляет собой SO_2R^7 или $SO_2NR^8R^9$.

16. Соединение по п. 13, 14 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой C_1 - C_4 алкил или C_1 - C_4 фторалкил, где указанные C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 фторалкил возможно замещены OH.

17. Соединение по любому из п.п. 13-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{2A} и R^{2B} независимо представляют собой H, OH или C_1 - C_4 алкил, при условии, что по меньшей мере один из R^{2A} и R^{2B} не представляет собой H.

18. Соединение по любому из п.п. 13-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где: (а) R^{2A} представляет собой OH, а R^{2B} представляет собой H; (б) R^{2A} представляет собой OH, а R^{2B} представляет собой CH_3 ; или (в) R^{2A} представляет собой H, а R^{2B} представляет собой CH_3 .

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

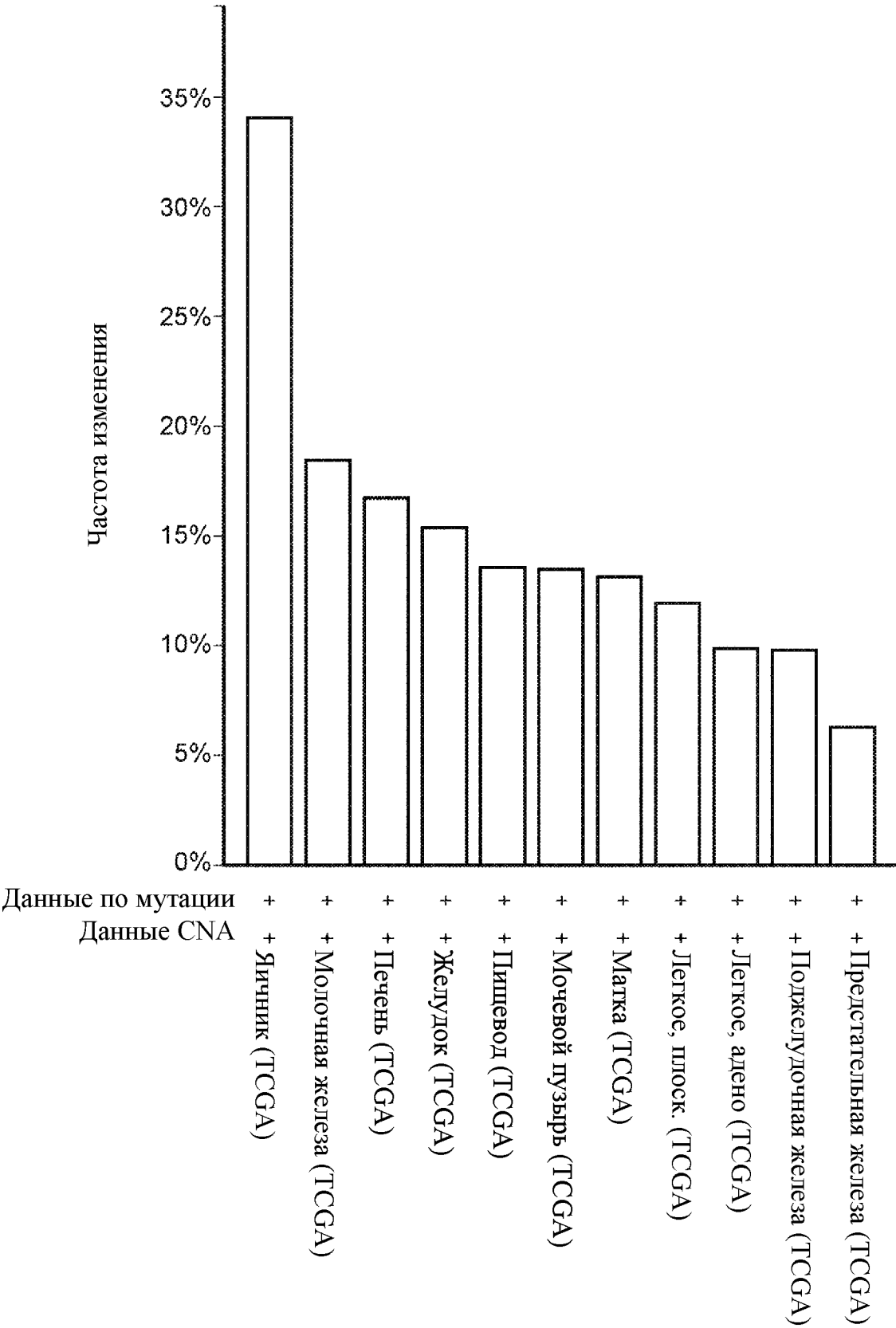
20. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ по п. 20, где рак: (а) представляет собой рак молочной железы или рак яичника; (б) характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или (в) как (а), так и (б).

22. Применение соединения по любому из п.п. 1-18 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака у нуждающегося в этом субъекта.

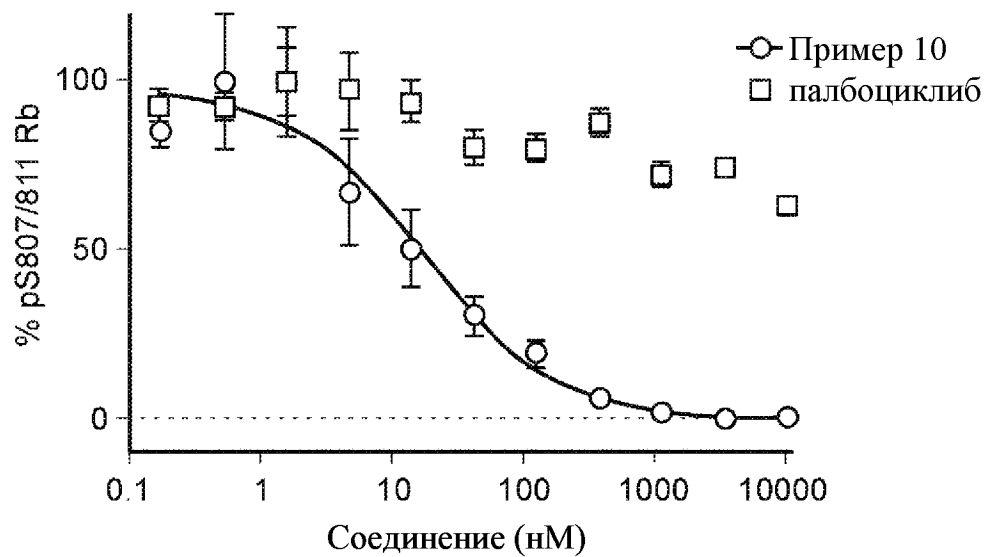
23. Применение по п. 22, где рак: (а) представляет собой рак молочной железы или рак яичника; (б) характеризуется амплификацией или сверхэкспрессией циклина E1 (CCNE1) или циклина E2 (CCNE2); или (в) как (а), так и (б).

ФИГ. 1



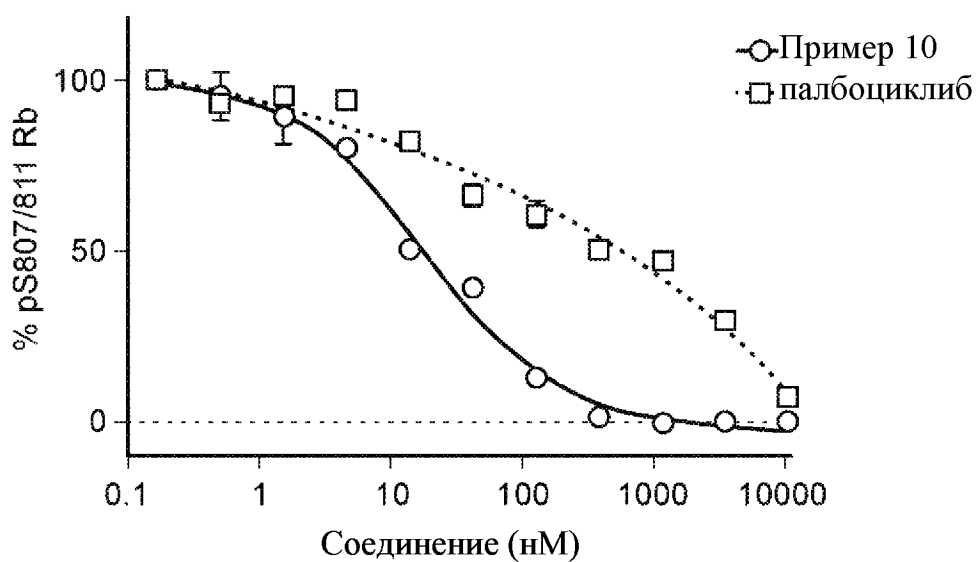
ФИГ. 2А

OVCAR3 pRb



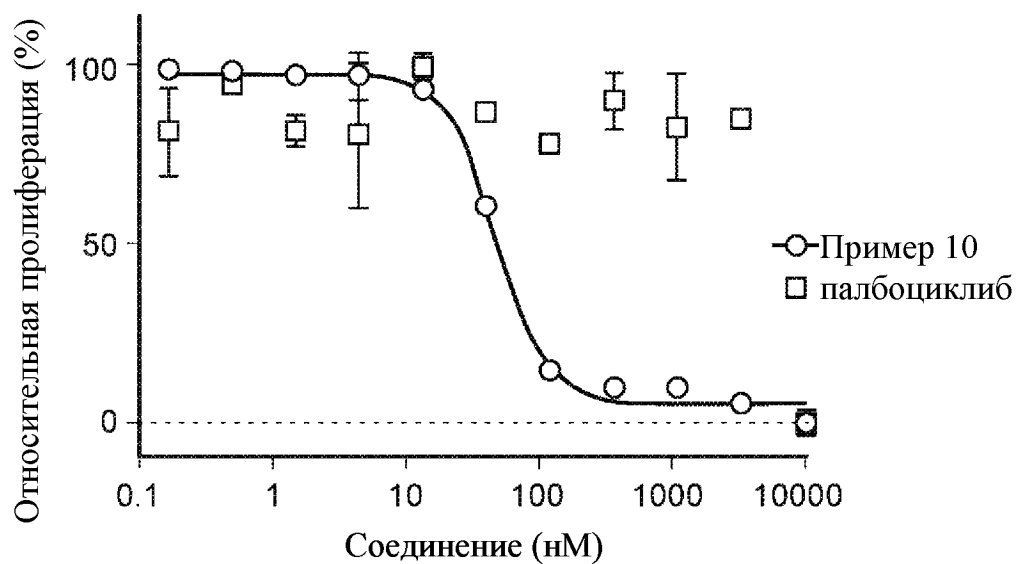
ФИГ. 2В

HCC1806 pRb



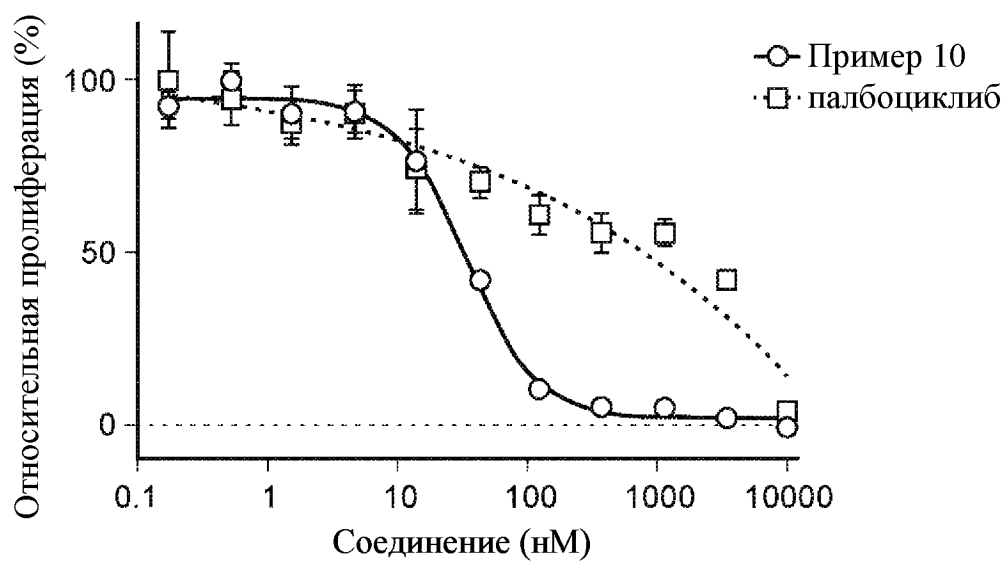
ФИГ. 2С

OVCAR3 7d CyQuant



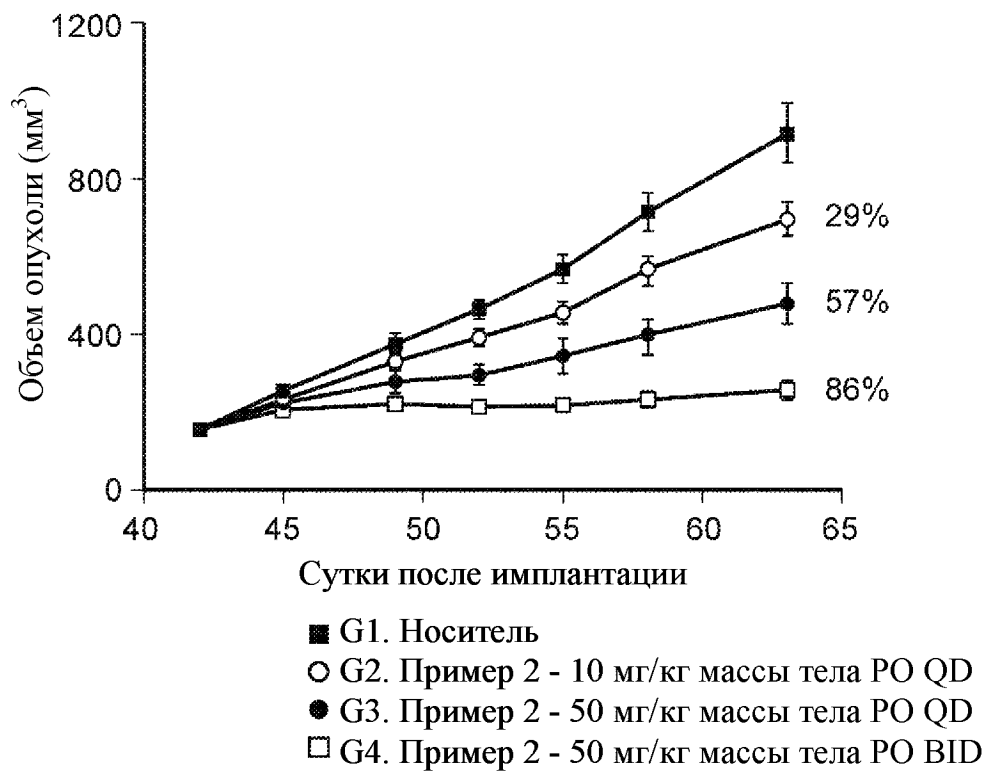
ФИГ. 2D

HCC1806 7d CyQuant



ФИГ. 3

Ингибирование роста опухоли OvCar3



ФИГ. 4

Ингибирование роста опухоли НСС1806

