(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190339 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.05.20

(22) Дата подачи заявки
2019.07.24

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

(54) ПИРИДОПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ H4-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

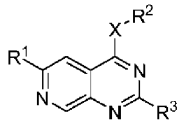
(31) **18382559.5**
(32) **2018.07.25**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2019/069905**
(87) **WO 2020/020939 2020.01.30**

(71) Заявитель:
ФАЭС ФАРМА, С.А. (ES)

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

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для лечения и/или профилактики заболеваний или расстройств, опосредованных H4-гистаминовым рецептором.

202190339 A1

202190339 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-566941EA/019

ПИРИДОПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ H4-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

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

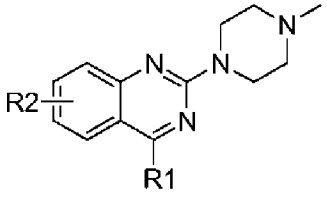
Существующий уровень техники

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

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

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

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



где R1 представляет собой сульфонамид-замещенный алкиламин.

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

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

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

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

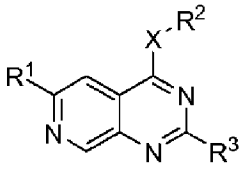
Авторы настоящего изобретения обнаружили, что соединения формулы (I)

проявляют активность в качестве антагонистов гистаминовых H4-рецепторов и, следовательно, полезны при лечении расстройств и заболеваний, опосредованных этим рецептором.

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

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

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



(I')

или его соли или сольвату,

где:

R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

X выбран из -O- и $-NR^6-$, где R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из:

- C_{1-6} алкила необязательно замещенного:

. C_{1-6} алкилом,

. необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом,

. необязательно замещенным C_{6-10} арилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом и

. OR^7, где R^7 выбран из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. NR^8R^9, где R^8 и R^9 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6}

алкила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

. $CONR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

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

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

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

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

- необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила;

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

- необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила;

R^3 выбран из:

- необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и

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

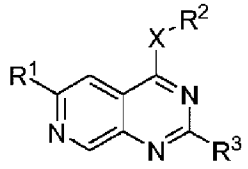
при условии, что соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином; пиридин-4-илметил-[2-(8-тиазол-2-ил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амином; {2-[8-(морфолин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}пиридин-4-илметил-амином; N^1-(2-морфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-фенилпропан-1,2-диамином; и 2-[(2,6-диморфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)метиламино]этанолом.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I'), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Еще один аспект изобретения относится к соединению формулы (I'), как определено выше, или к его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для использования в качестве лекарственного средства.

Еще один аспект изобретения относится к соединению формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату,

где:

R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

X выбран из -O- и -NR^6-, где R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из:

- C_{1-6} алкила необязательно замещенного:

. C_{1-6} алкилом,

. необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом,

. необязательно замещенным C_{6-10} арилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом,

. необязательно замещенным 5-10-членым гетероарилом и

. OR^7, где R^7 выбран из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. NR^8R^9, где R^8 и R^9 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

. $CONR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

. SOR^{13}, где R^{13} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

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

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

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

- необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила;

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

- необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила;

R^3 выбран из:

- необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и

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

при условии, что соединение формулы (I) не является [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином; пиридин-4-илметил-[2-(8-тиазол-2-ил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амином; {2-[8-(морфолин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}-пиридин-4-илметил-амином; и N^1-(2-морфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-фенилпропан-1,2-диамином;

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

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

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, опосредованного H4-гистаминовым рецептором.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения и/или профилактики расстройства или заболевания, опосредованного Н4-гистаминовым рецептором, причем указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении и/или профилактике, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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

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

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

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

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

«5-10-членный гетероарил» относится к стабильному 5-10-членному ароматическому кольцевому радикалу, предпочтительно 5- или 6-членному ароматическому кольцу, которое состоит из атомов углерода и от одного до пяти, предпочтительно от 1 до 4, гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Для целей настоящего изобретения гетероарил может быть моноциклильной или бициклильной кольцевой системой. Примеры такого гетероарила

включают, но не ограничиваются ими, тиофен, фуран, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изооксазол, имидазол, пиразол, триазол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, тетразолоксид, оксадиазолон, пиридин, пиримидин, дигидроиндолон, бензимидазол, бензотиазол, бензофуран, индол, пурин, хинолин.

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

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

Термин «галоген» относится к брому, хлору, йоду или фтору.

Как понятно в этой технической области, может быть определенная степень замещения на ранее определенных радикалах. Таким образом, в любой из групп настоящего изобретения может быть замещение. Ссылки в настоящем документе на замещенные группы в группах по настоящему изобретению указывают, что указанный радикал может быть замещен в одном или нескольких доступных положениях одним или несколькими заместителями. Указанные заместители включают, например, и, в неограничивающем смысле, галоген, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, необязательно замещенный C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил, необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NRj)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n и -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NR_j)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n и -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

Изобретение также относится к «солям» описанных в настоящем документе соединений. В качестве иллюстрации указанные соли могут быть кислотно-аддитивными солями, солями присоединения основания или солями металлов и могут быть синтезированы из исходных соединений, содержащих основную или кислотную группу, с

помощью обычных химических процессов, известных специалисту в данной области. См., как правило, G. S. Paulekuhn, et al., "Trends in Active Pharmaceutical Ingredient Salt Selection based on Analysis of the Orange Book Database", J. Med. Chem., 2007, 50: 6665-72, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", J Pharm Sci., 1977, 66:1-19, и Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Такие соли обычно получают, например, путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде, или в органическом растворителе, или в смеси обоих. Обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, ацетон, изопропанол или ацетонитрил. Иллюстративные примеры кислотно-аддитивных солей включают соли присоединения неорганических кислот, такие как, например, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, нитрат, фосфат, моногидрогенфосфат, дигидрогенфосфат, метафосфат, пирофосфат и т.п., соли присоединения органических кислот, такие как, например, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, метансульфонат, п-толуолсульфонат, камфорсульфонат, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацинаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксибензоаты, метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, лактаты, γ-гидроксибутираты, гликолаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и т.п.

Иллюстративные примеры солей присоединения оснований включают соли неорганических оснований, такие как, например, соли аммония и соли органических оснований, такие как, например, этилендиамин, этаноламин, N,N-диалкиленэтаноламин, триэтаноламин, глутамин, основные соли аминокислот и т.п. Примеры солей металлов включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, алюминия и лития.

Соединения по настоящему изобретению могут быть в форме солей или сольватов, предпочтительно фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

Термин «сольват» в соответствии с настоящим изобретением следует понимать как означающий любую форму активного соединения по изобретению, которая имеет другую молекулу (скорее всего, полярный растворитель), присоединенную к нему посредством нековалентной связи. Примеры сольватов включают гидраты и алкоголяты. Способы сольватации обычно известны из уровня техники.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к молекулярным веществам и композициям, которые физиологически переносимы и обычно не вызывают аллергической реакции или подобной неблагоприятной реакции, такой как желудочный дискомфорт, головокружение и т.п., когда они вводятся человеку. Предпочтительно, как используется в настоящем описании, термин «фармацевтически приемлемый» означает

одобренный государственным органом регулирования или приведенный в фармакопее США или других общепризнанных фармакопеях для применения у животных, и более конкретно у человека.

Соединения изобретения могут быть в аморфной или в кристаллической форме. Соединения по изобретению могут представлять различные полиморфные формы, предполагается, что изобретение охватывает все такие формы.

Соединения по изобретению могут иметь асимметричные центры и, следовательно, существовать в различных энантиомерных или диастереомерных формах. Таким образом, любое данное соединение, упомянутое в настоящем документе, предназначено для представления любого из рацемата, одной или нескольких энантиомерных форм, одной или нескольких диастереомерных форм. Упомянутые в настоящем описании соединения могут также существовать в виде атропоизомеров. Все стереоизомеры, включая энантиомеры, диастереоизомеры и атропоизомеры соединений, упомянутых в настоящем документе, и их смеси, рассматриваются в рамках настоящего изобретения.

Изобретение также включает фармацевтически приемлемые пролекарства соединений формулы (I) и способы лечения с использованием таких фармацевтически приемлемых пролекарств. Термин «пролекарство» означает предшественник указанного соединения, который после введения субъекту дает соединение in vivo посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при доведении до физиологического pH превращается в соединение формулы (I)). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные способы выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически активные метаболиты соединений формулы (I) и использование таких метаболитов в способах по изобретению. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения формулы (I) или его соли. Пролекарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием стандартных методов, известных или доступных в данной области. См., например, Bertolini et al., J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 55-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); и Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты, фармацевтически приемлемые пролекарства и фармацевтически активные метаболиты, по отдельности или в комбинации (вместе «активные агенты») по настоящему изобретению, являются полезными в качестве

модуляторов H4-гистаминовых рецепторов в способах по настоящему изобретению. Такие способы модуляции активности H4-гистаминового рецептора включают воздействие на H4-гистаминовый рецептор эффективного количества по меньшей мере одного химического соединения, выбранного из соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I), фармацевтически приемлемых пролекарств соединений формулы (I) и фармацевтически активных метаболитов соединений формулы (I). Варианты осуществления настоящего изобретения ингибируют активность H4-гистаминового рецептора.

Подразумевается, что соединения по изобретению также включают соединения, которые различаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за исключением замены водород на дейтерий или тритий, или замены углерода углеродом, обогащенным ^{13}C или ^{14}C, или азота, ^{15}N-обогащенным азотом, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I)

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли, или соли, или сольвату, где указанное соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином; пиридин-4-илметил-[2-(8-тиазол-2-ил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амином; {2-[8-(морфолин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}пиридин-4-илметил-амином; N^1-(2-морфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-фенилпропан-1,2-диамином; и 2-[(2,6-диморфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)метиламино]этанолом. Такое соединение обозначено здесь как соединение формулы (I').

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

В конкретном варианте осуществления, X выбран из -O- и $-NR^6-$, где R^6 выбран из H и C_{1-3} алкила.

В другом варианте осуществления, X представляет собой $-NR^6-$, где R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила, предпочтительно из H и C_{1-3} алкила.

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

Предпочтительно, X представляет собой -NH-.

В одном из вариантов осуществления изобретения, R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

В одном из вариантов осуществления изобретения, R^1 выбран из:

- водорода, галогена,

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

галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила,

- OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ или -$OC(O)R_i$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила.

В другом варианте осуществления, R^1 выбран из:

- водорода, галогена,

- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$ или -$C(O)N(R_g)(R_h)$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_g и R_h независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила,

- OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$ или -$C(O)N(R_g)(R_h)$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_g и R_h независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

В другом варианте осуществления, R^1 выбран из:

- водорода, галогена,

- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, -NH_2, -OH, -$C(O)$-C_{1-6} алкилом или -$C(O)NH_2$, и

- S-C_{1-6} алкила, NHR^5, CO-C_{1-6} алкила и $CONH_2$, где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный OH.

Предпочтительно, R^1 выбран из галогена и C_{1-6} алкила. Более предпочтительно, R^1 представляет собой галоген, еще более предпочтительно Cl.

В конкретном варианте осуществления изобретения, когда R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный C_{6-10} арил или необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, указанный C_{3-7} циклоалкил, C_{6-10} арил и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил необязательно замещены галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NRj)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n или -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В конкретном варианте осуществления изобретения, R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил, предпочтительно необязательно замещенный C_{1-3} алкил, еще более предпочтительно это необязательно замещенный C_{1-2} алкил.

В одном варианте осуществления, R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно C_{1-3} алкил, необязательно замещенный:

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

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

. 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом или (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом,

. 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом, необязательно замещенным C_{6-10} арилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NRj)N$R_k$$R_l$, -SO$R_m$, -$SO_2R_n$ или -SO_2N$R_o$$R_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NR_j)N$R_k$$R_l$, -SO$R_m$, -$SO_2R_n$ и -SO_2N$R_o$$R_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или C_{6-10} арилом;

. CONR^{11}R^{12}, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или C_{6-10} арилом;

. SOR^{13}, где R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. SO_2R^{14}, где R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. SO_2NR^{15}R^{16}, где R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила,

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

. $SO(=NH)NHR^{17}$, где R^{17} выбран из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ или -$OC(O)R_i$, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В другом варианте осуществления, R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный:

. 5- или 6-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом, необязательно замещенным C_{6-10} арилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NRj)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n или -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом и 5-10-членным гетероарилом; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NR_j)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n и -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. SOR^{13}, где R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ или -$OC(O)R_i$, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. SO_2R^{14}, где R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-

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

. $SO_2NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В конкретном варианте осуществления изобретения, X-R^2 представляет собой группу формулы (II), (III), (IV) или (V):

-NH-(CH_2)n-Z (II) -NH-(CH_2)n-SOR^{13} (III) -NH-(CH_2)n-SO_2R^{14} (IV) -NH-(CH_2)n-$SO_2NR^{15}R^{16}$ (V)

где:

n выбран из 1, 2 и 3;

Z выбран из 5- или 6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NR_j)N$R_k$$R_l$, -SO$R_m$, -$SO_2R_n$ или -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, -N(R_a)(R_b) и -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного

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

R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

В предпочтительном варианте осуществления

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

В другом варианте осуществления, Z представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, предпочтительно 5-членный гетероарил, необязательно замещенный галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NR_j)N$R_k$$R_l$, -SO$R_m$, -$SO_2R_n$ или -$SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил и необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, -N(R_a)(R_b) и -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В предпочтительном варианте осуществления, Z выбран из тиофена, фурана, оксазола и тиазола, предпочтительно тиофена, необязательно замещенного галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NR_j)N$R_k$$R_l$, -SO$R_m$, -$SO_2R_n$ или -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил и необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, -N(R_a)(R_b) и -OR_c, где R_a,

R_b и R_c независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

В другом варианте осуществления, R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, или -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила. Предпочтительно он выбран из C_{1-3} алкила, фенила и фенил(C_{1-3})алкила, необязательно замещенного C_{1-3} алкилом, фенилм, -$N(R_a)(R_b)$, или -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила.

В другом варианте осуществления, R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, или -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила. Предпочтительно он выбран из C_{1-3} алкила, фенила и фенил(C_{1-3})алкила, необязательно замещенного C_{1-3} алкилом, фенилом, -$N(R_a)(R_b)$, или -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила.

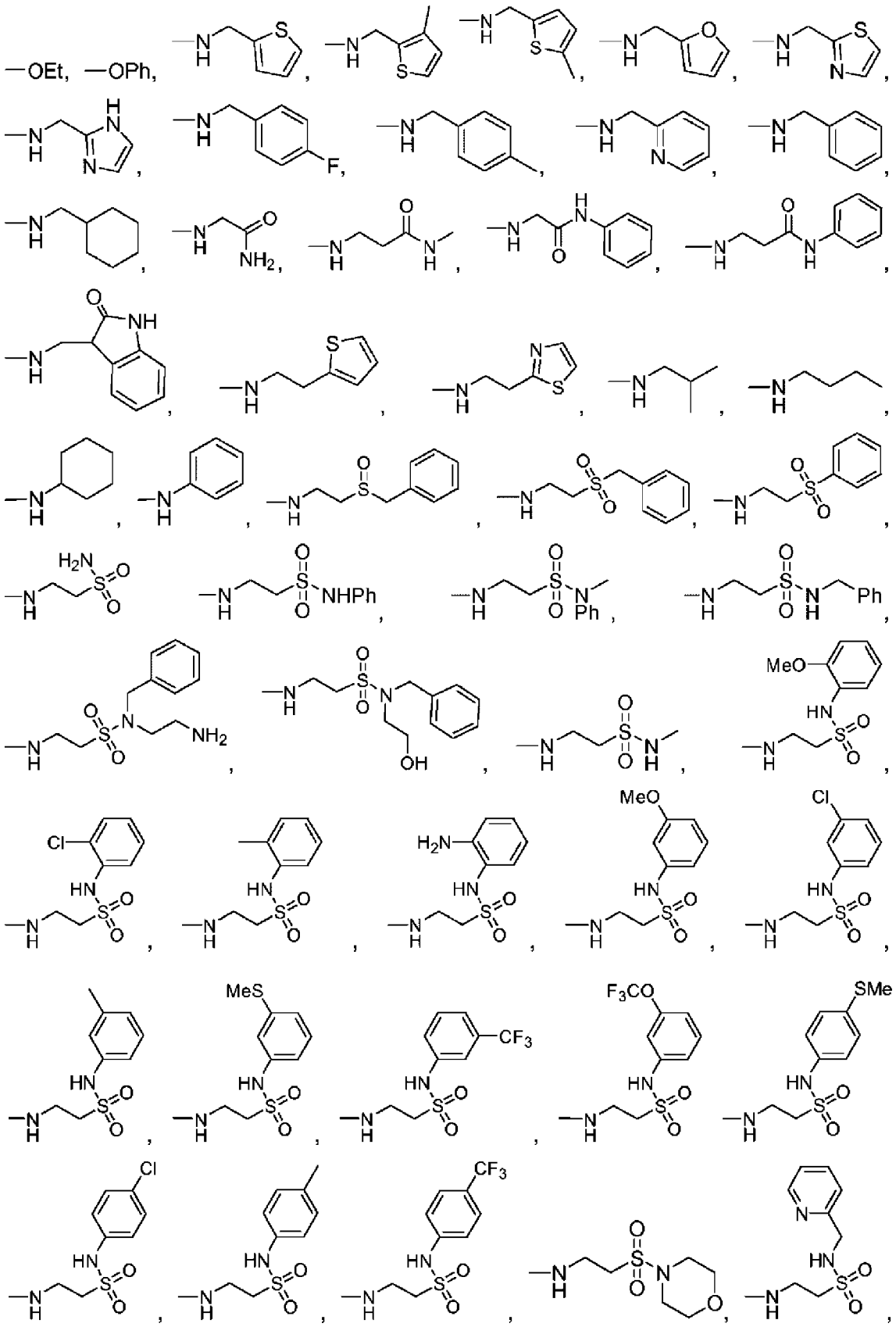
В предпочтительном варианте осуществления, R^{15} выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ или -$OC(O)R_i$, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила.

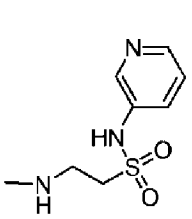
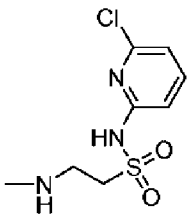
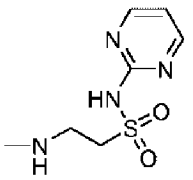
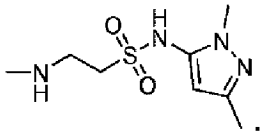
Более предпочтительно, R^{15} выбран из H и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного -$N(R_a)(R_b)$ или -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

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

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

В одном варианте осуществления, R^2 выбран из:




,

,

и

.

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

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

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

В конкретном варианте осуществления, R^3 выбран из:

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

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

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

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

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

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

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

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

В конкретном варианте осуществления, R^3 выбран из:

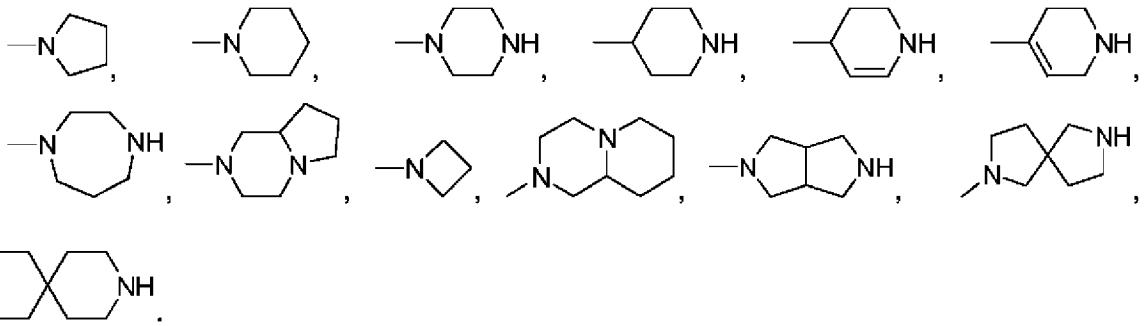
- N-содержащего 5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$ и $-OC(O)R_i$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i независимо выбраны из

водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила. Предпочтительно, N-содержащего 5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или -$N(R_a)(R_b)$; где R_a и R_b независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила; и

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

В конкретном варианте осуществления изобретения, когда R^3 представляет собой необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклил, предпочтительно он представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил. Более предпочтительно, это необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклил, содержащий один или два атома азота. Более предпочтительно, необязательно замещенный 5-10-членный гетероциклил, в котором гетероциклильное кольцо состоит из атомов углерода и одного или двух атомов азота, такой как пирролидин, пиперидин, тетрагидропиридин, пиперазин, диазепан, октагидропирролопиразин, азетидин, октагидропиридопиразин, октагидропирролопиррол, диаза-спирононан, диаза-спироундекан.

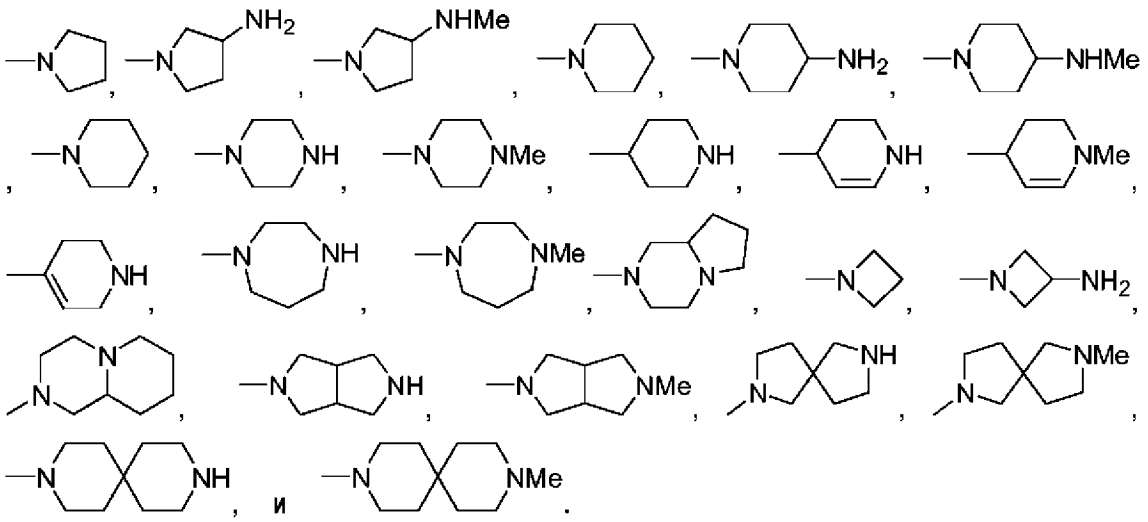
В другом варианте осуществления, когда R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил, указанный гетероциклил выбран из:



и

В одном варианте осуществления, N-содержащий 5-10-членный гетероциклил необязательно замещен галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ и -$OC(O)R_i$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила. Предпочтительно он необязательно замещен C_{1-6} алкилом или -$N(R_a)(R_b)$; где R_a и R_b независимо выбраны из водорода и C_{1-6} алкила.

В одном варианте осуществления, когда R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил, он выбран из:

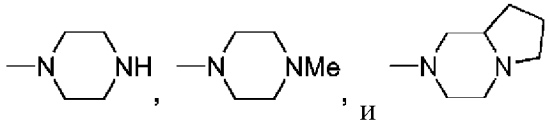


В предпочтительном варианте осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероциклил, предпочтительно необязательно замещенный N-содержащий 6-членный гетероциклил, более предпочтительно необязательно замещенный N-содержащий 6-членный гетероциклил, содержащий один или два атома азота.

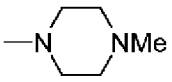
В другом варианте осуществления, R^3 выбран из необязательно замещенного пиперазина и необязательно замещенного окатидропирроло[1,2-a]пиразина.

В одном варианте осуществления, R^3 представляет собой необязательно замещенный пиперазин. В другом варианте осуществления, он представляет собой пиперазин, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, предпочтительно Me. Еще более предпочтительно, R^3 представляет собой 4-метилпиперазинил.

В другом варианте осуществления, R^3 выбран из:



. Предпочтительно он представляет собой



.

В предпочтительном варианте осуществления, X-R^2 представляет собой группу формулы (II), (III), (IV) или (V), как определено выше, более предпочтительно группу формулы (II) или (V), и R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил, как определено выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления, R^1 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила; и R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил, как определено выше.

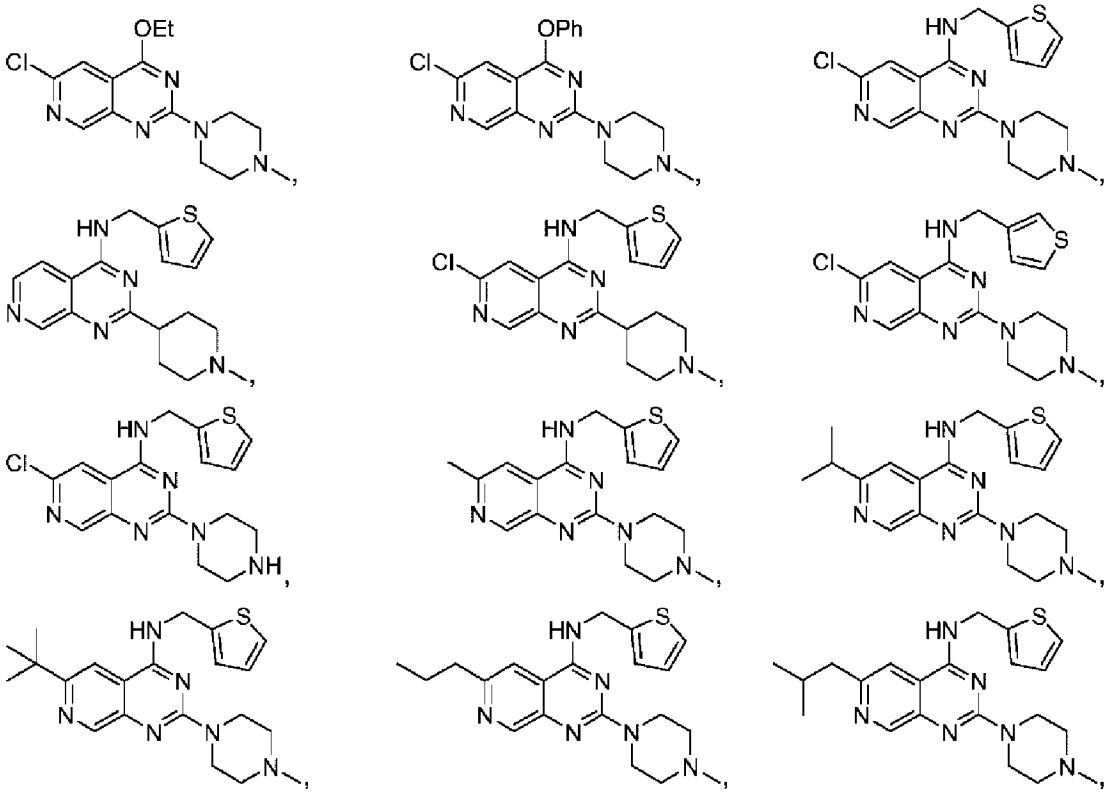
В другом предпочтительном варианте осуществления,

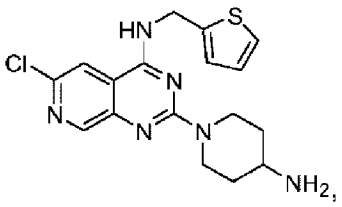
- R^1 выбран из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила; предпочтительно, R^1 представляет собой хлорид;

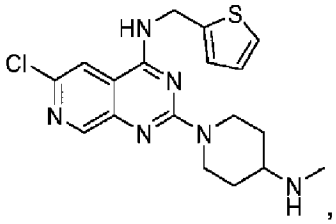
- $X\text{-}R^2$ представляет собой группу формулы (II), (III), (IV) или (V), как определено выше, предпочтительно группу формулы (II) или (V); и

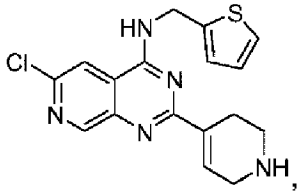
- R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил, как определено выше; предпочтительно необязательно замещенный пиперазин.

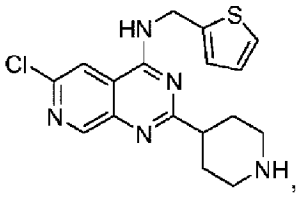
Согласно другому варианту осуществления соединение изобретения выбрано из группы, состоящей из:

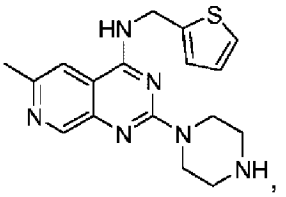


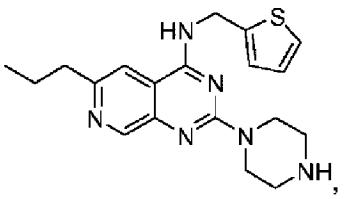


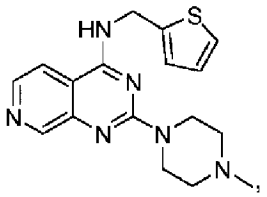


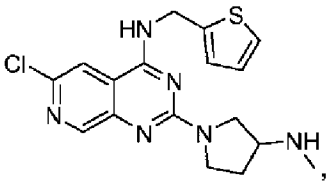


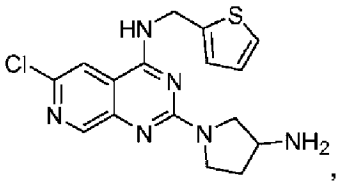


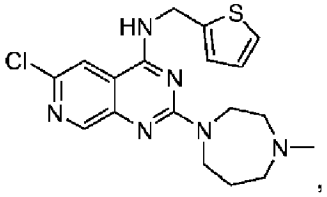


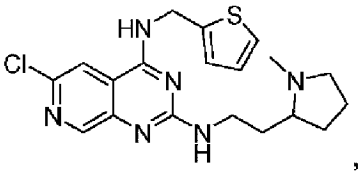


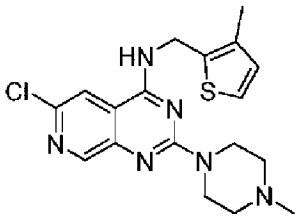


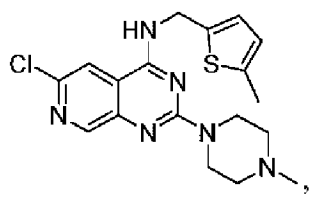


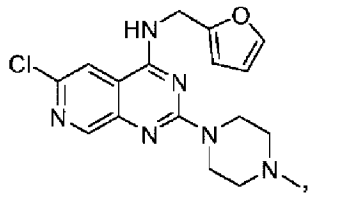


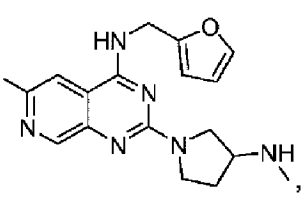


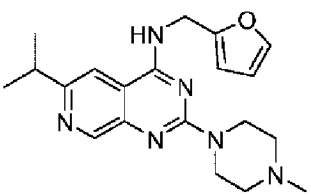


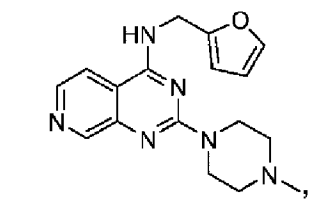


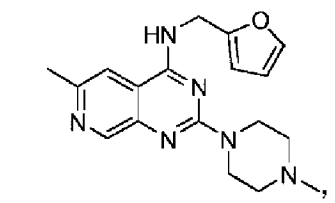


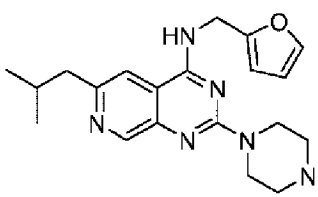


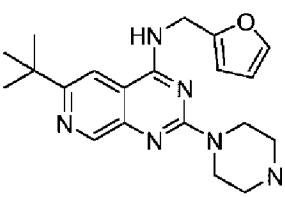


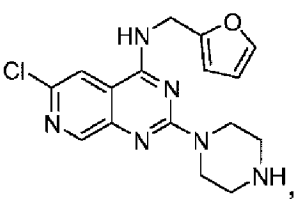


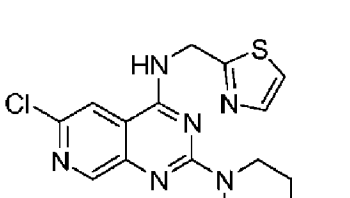


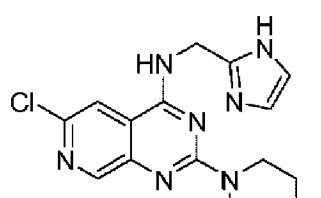


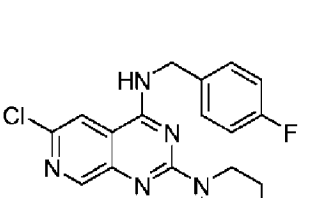


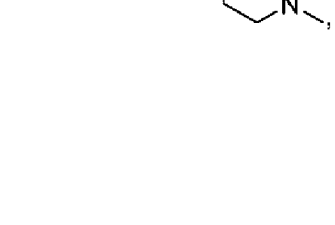


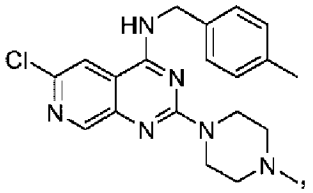


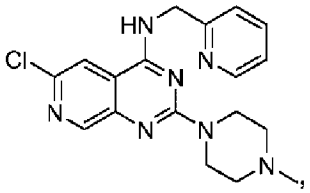


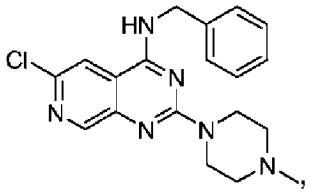


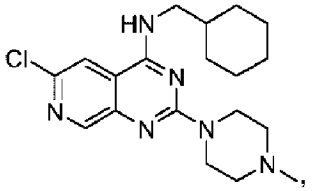


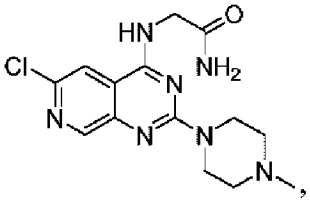


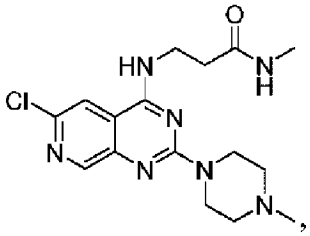


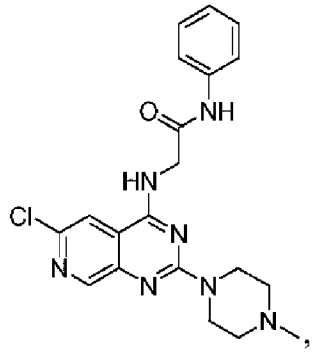


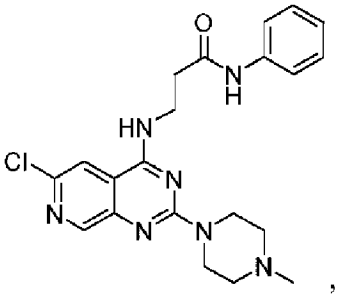


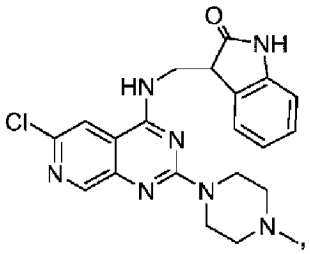


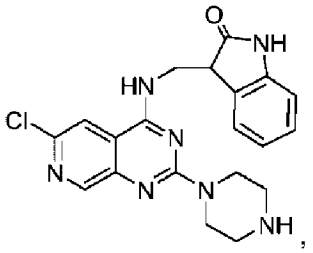


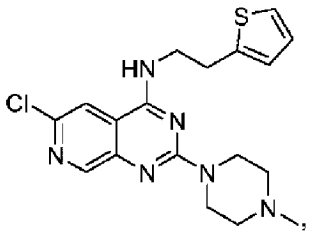


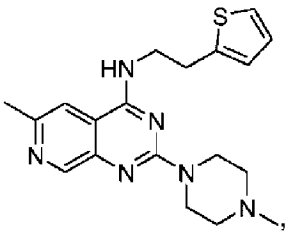


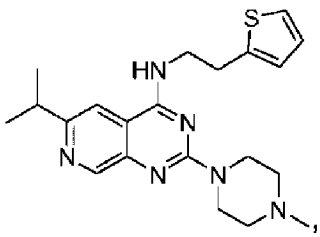


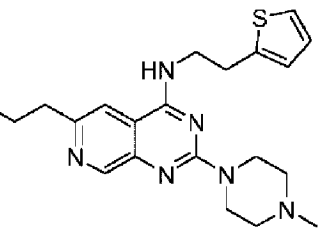


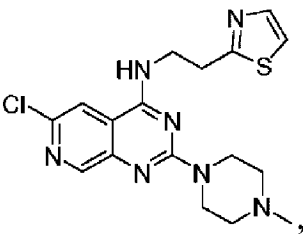


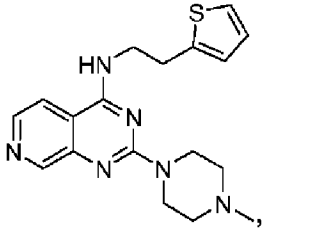


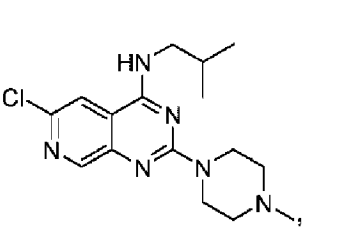


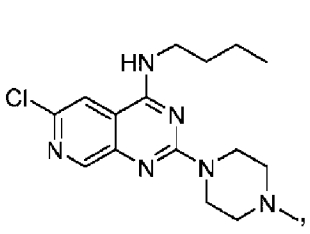


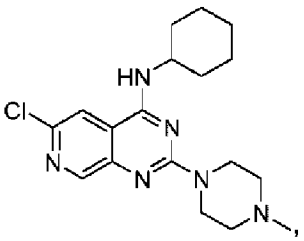
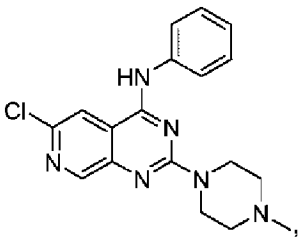
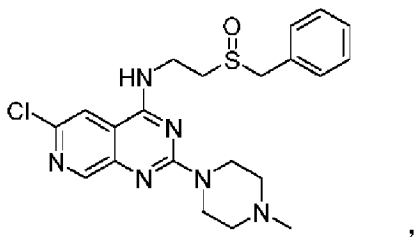
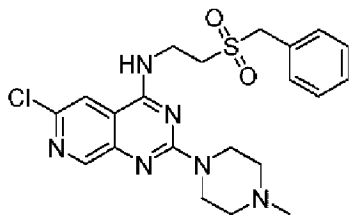
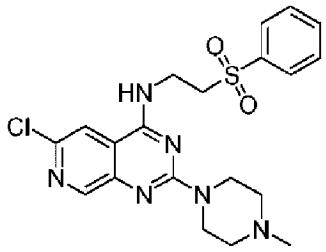
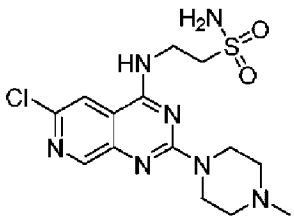
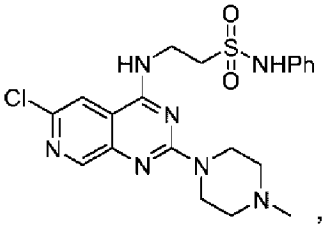
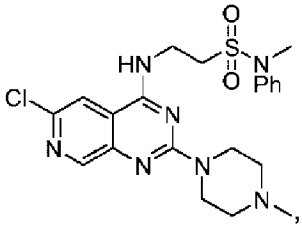
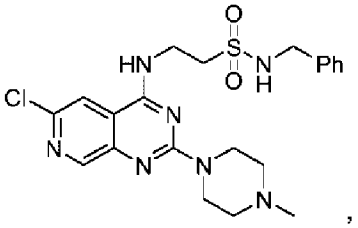
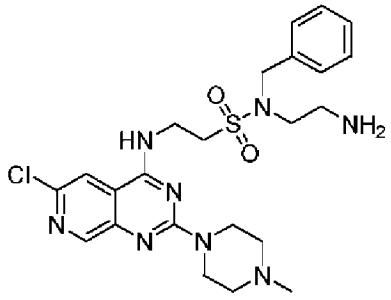
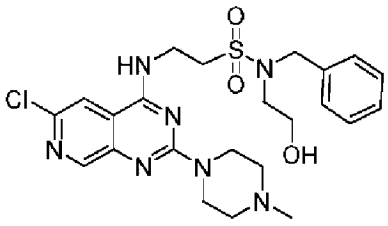
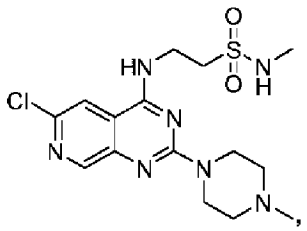
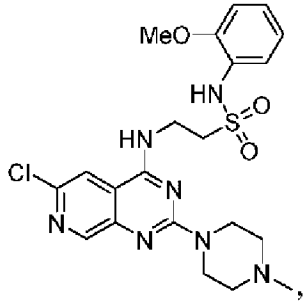
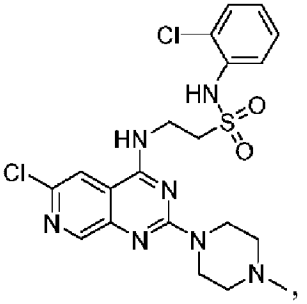
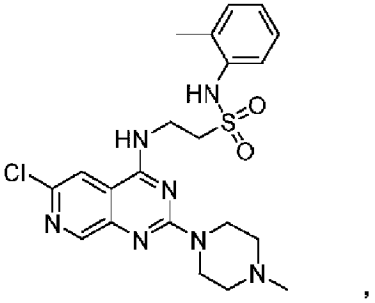
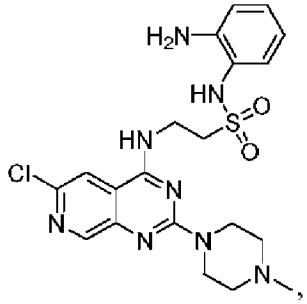
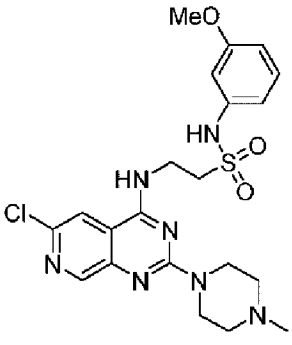
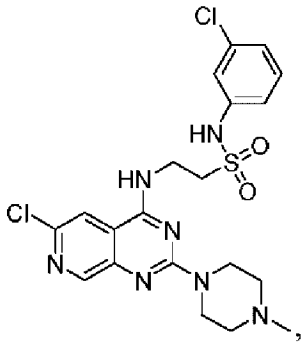


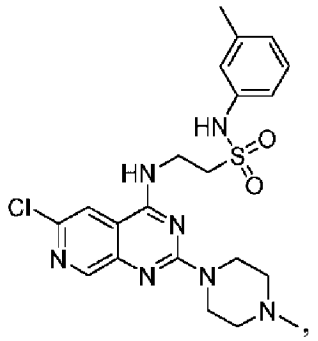
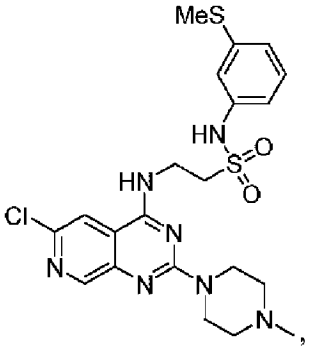
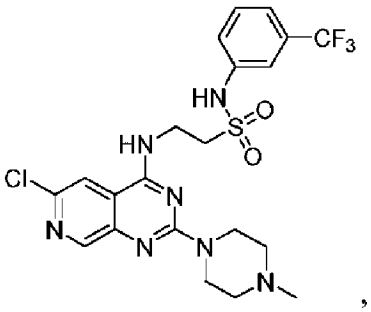
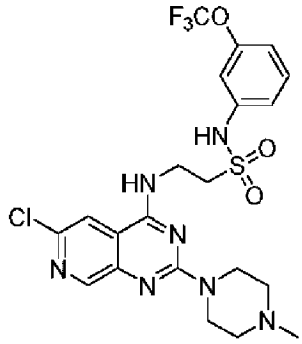
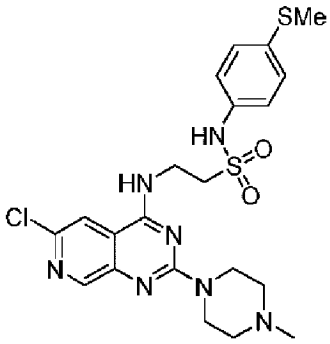
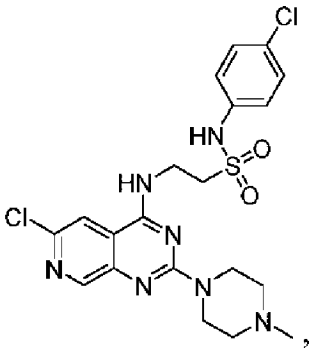
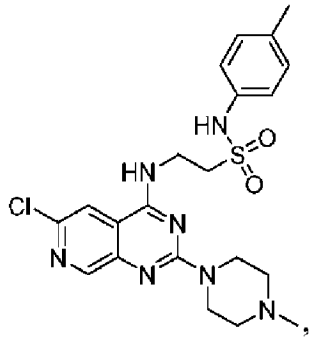
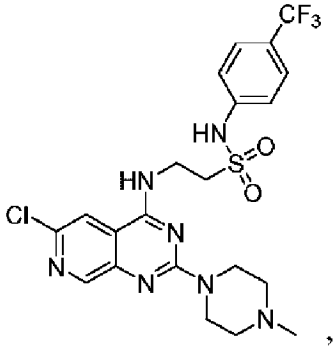
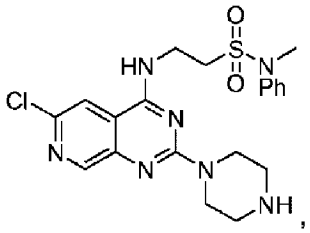
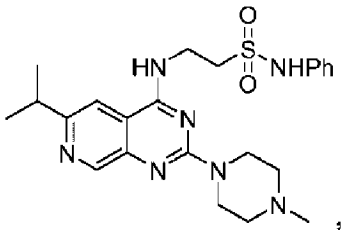
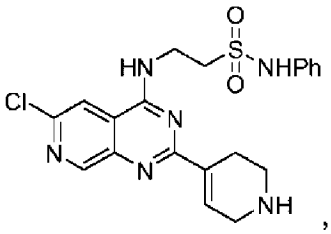
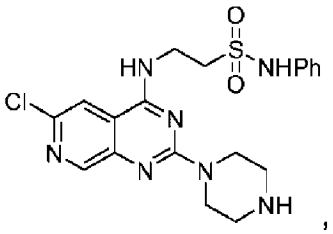
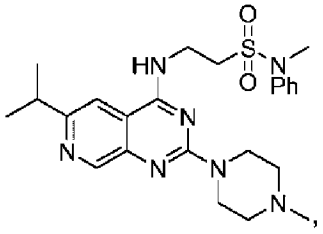
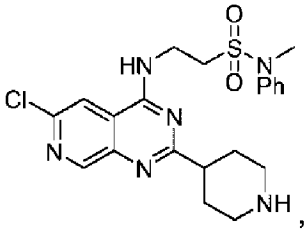
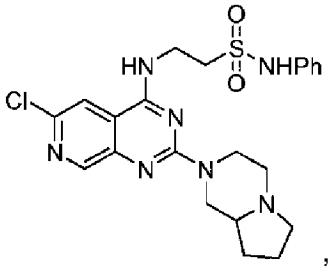


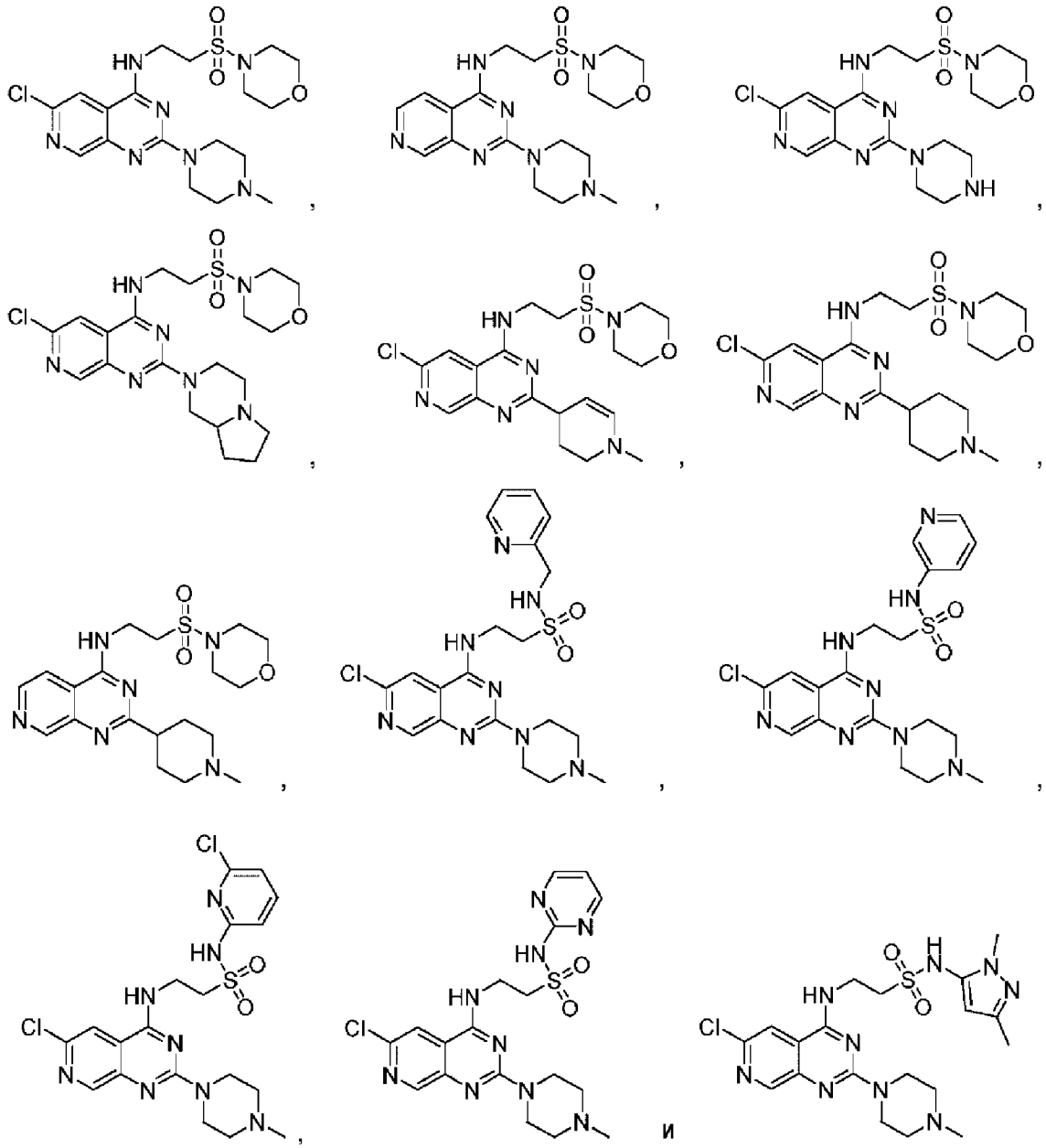







,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



или его соль или сольват.

Применение соединений формулы (I)

Было обнаружено, что соединения формулы (I) являются антагонистами H4-гистаминового рецептора и, таким образом, могут быть полезны для лечения и/или профилактики заболеваний или расстройств, опосредованных этим рецептором; в частности, заболеваний или расстройств, которые можно улучшить за счет антагонизма гистаминового рецептора H4.

Следовательно, аспект изобретения относится к соединению формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в лечении и/или профилактике расстройства или заболевания,

опосредованного H4-гистаминовым рецептором, предпочтительно заболевания или расстройства, чувствительное к облегчению за счет антагонизма H4-гистаминового рецептора.

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

В конкретном варианте осуществления, изобретение относится к соединению формулы (I), как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения при лечении и/или профилактике аллергии, астмы, сухого глаза, конъюнктивита, увеита, аллергического ринита, риноконъюнтивита, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COPD), атопического дерматита, псориаза, кожного зуда, уремического зуда, крапивницы, ревматоидного артрита, псориатического артрита, колита, болезни Крона и язвенного колита, миокардиальной ишемияи, диабетической нефропатии, воспалительной боли, невропатической боли, головокружения, шума в ушах, атеросклероза, множественного склероза, мастоцитоза и воспалительной или системной красной волчанки. Иллюстративные типы воспаления, которые можно лечить с помощью средства, модулирующего гистаминовый H4-рецептор, согласно изобретению, включают воспаление, вызванное любым из множества состояний, таких как аллергия, астма, сухой глаз, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), атеросклероз, ревматоидный артрит, множественный склероз, воспалительное заболевание кишечника (включая колит, болезнь Крона и язвенный колит), псориаз, прурит, кожный зуд, атопический дерматит, крапивницу (сыпь), воспаление глаза (например, послеоперационное воспаление глаза), конъюнктивит (например, аллергический конъюнктивит или весенний кератоконъюнктивит), полипы носа, аллергический ринит, зуд в носу, склеродермия, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, иммуноопосредованный (также известный как тип 1) сахарный диабет и волчанка, которые характеризуются чрезмерным или длительным воспалением на той или иной стадии заболевания. Другие аутоиммунные заболевания, которые приводят к воспалению, включают миастению гравис, аутоиммунные невропатии, такие как Гийена-Барре, аутоиммунный увеит, аутоиммунная гемолитическая анемия, пернициозная анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, височный артериит, антифосфолипидный синдром, васкулиты, такие как гранулематоз Вегенера, болезнь Бехчета, герпетиформный дерматит, герпетиформный дерматит, вульгарный пемфигус, витилиго, первичный

билиарный цирроз, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный оофорит и орхит, аутоиммунное заболевание надпочечников, полимиозит, дерматомиозит, спондилоартропатии, такие как анкилозирующий спондилит, и синдром Шегрена.

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

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

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

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

Фармацевтические композиции

В соответствии с дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I'), как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В одном варианте осуществления, композицию вводят одновременно, отдельно или последовательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из группы, состоящей из ингибиторов кальциневрина, анти-интерлейкин 17 (анти-IL-17) средств, анти-интерлейкин 4 рецептор (анти-IL-4R), анти-интерлейкин-31 (анти-IL-31) средств и их комбинации, пациенту, нуждающемуся в этом.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к носителю, разбавителю или адъюванту, который вводится с активным ингредиентом. Такие фармацевтические эксципиенты могут быть стерильными жидкостями, такими как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло,

кунжутное масло и т.п. В качестве носителей предпочтительно использовать воду или солевые водные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 21st Edition, 2005.

Эксципиенты и вспомогательные вещества, необходимые для получения желаемой фармацевтической формы введения фармацевтической композиции изобретения, будут зависеть, среди других факторов, от выбранной фармацевтической формы для введения. Указанные фармацевтические формы для введения фармацевтической композиции будут получены в соответствии с обычными способами, известными специалистам в данной области. Обзор различных способов введения активных ингредиентов, используемых эксципиентов и способов их получения можно найти в “Tratado de Farmacia Galénica”, C. Faulí i Trillo, Luzán 5, S.A. de Ediciones, 1993.

Примеры фармацевтических композиций включают любые твердые (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и т.п.) или жидкие (растворы, суспензии или эмульсии) композиции для перорального, местного или парентерального введения.

В предпочтительном варианте осуществления фармацевтические композиции находятся в форме для перорального введения. Подходящие лекарственные формы для перорального введения могут представлять собой таблетки и капсулы и могут содержать обычные эксципиенты, известные в данной области, такие как связывающие агенты, например сироп, гуммиарабик, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например, лактоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; лубриканты для таблетирования, например стеарат магния; разрыхлители, например крахмал, поливинилпирролидон, натрия крахмала гликолят или микрокристаллическая целлюлоза; или фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые композиции для перорального введения могут быть получены обычными способами смешивания, наполнения или таблетирования. Такие операции являются обычными в данной области. Таблетки могут, например, быть получены влажным или сухим гранулированием и, возможно, с покрытием в соответствии со способами, хорошо известными в обычной фармацевтической практике, в частности, с энтеросолюбильным покрытием.

Фармацевтические композиции также могут быть адаптированы для парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в соответствующей стандартной лекарственной форме. Могут использоваться соответствующие эксципиенты, такие как наполнители, буферные агенты или поверхностно-активные вещества.

Упомянутые лекарственные формы будут получены с использованием стандартных методов, таких как те, которые описаны или упомянуты в Фармакопеях Испании и США и аналогичных справочных текстах.

Соединения или композиции по настоящему изобретению можно вводить любым

подходящим способом, таким как пероральное, сублингвальное, интраназальное, внутриглазное, парентеральное, подкожное, внутримышечное, внутривенное или трансдермальное введение. Предпочтительным является пероральное введение.

Обычно эффективное вводимое количество соединения по настоящему изобретению будет зависеть от относительной эффективности выбранного соединения, тяжести заболевания, которое лечат и/или предотвращают, и от массы больного. Однако активные соединения обычно вводят один или несколько раз в день, например 1, 2, 3 или 4 раза в день, с типичными общими дневными дозами в диапазоне от 0,01 до 1000 мг/кг/день.

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

ПРИМЕРЫ

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

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

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

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

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

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

Способ A: колонка Column Kinetex C18 100X3,0 мм 2,6 мкм. Подвижная фаза:

бикарбонат аммония 10 мМ (растворитель A) и метанол (растворитель B). Градиент при 0,6 мл/мин от 95% до 5% растворителя A за 9,0 минут, затем 0,5 минут в 5% растворителе A и обратно до 95% растворителя A за еще 0,5 минут. Общее время выполнения 10 минут. Температурный режим термостата 30ºC. Температура образца 18ºC.

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

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

Очистку продукта флэш-хроматографией выполняли с использованием силикагеля E. Merck (230-400 меш). Визуализацию проводили в УФ-свете. Очистку продукта с помощью автоматической препаративной флэш-хроматографии проводили на системе флэш-хроматографии Combiflash® Rf+ от Teledyne Isco или, альтернативно, на системе Reveleris® PREP от Büchi с использованием SiliaSep™ или SiliaSep™ C18) (17%) 4 г, 12 г или 24 г, приобретенных у Silicycle (УФ-детектирование на трех разных длинах волн λ1=254 нм, λ2=280 нм и λ3=220-230 нм. Приведенные выходы являются фактическими выходами, если не указано иное.

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

Синтез соединений формулы (I)

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

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

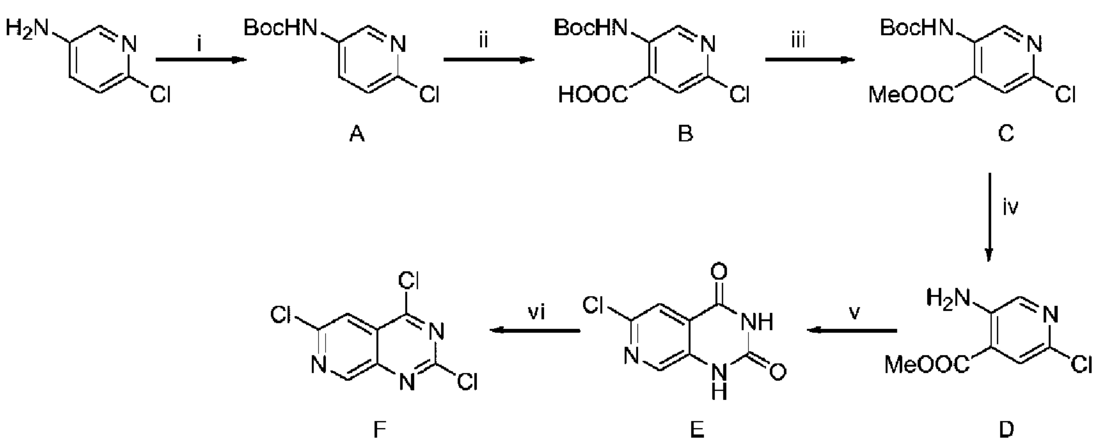


Схема 1. Путь синтезирования получения промежуточного соединения F. Реагенты и условия: (i) Boc_2O, t-BuOH, 50°C; (ii) BuLi, TMEDA, Et_2O, -78°C, CO_2 (г), H_2O; (iii) 4-DMAP, EDCI, CH_2Cl_2, 22°C, MeOЧ; (iv) конц. HCl, MeOH, 65°C; (v) мочевина, 150°C, 12 ч; (vi) $POCl_3$, DIPEA, 110°C, 12 ч.

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

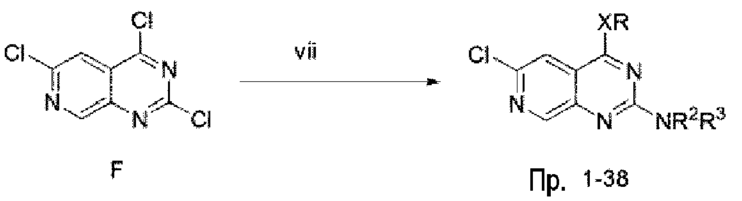


Схема 2. Путь синтезирования для получения примеров 1-38 и 68-99. Реагенты и условия: (vii) RXH, DIPEA, EtOAc (0,14M), 22°C, t (ч); R^3R^2NH, μW, 120°C, t (мин).

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

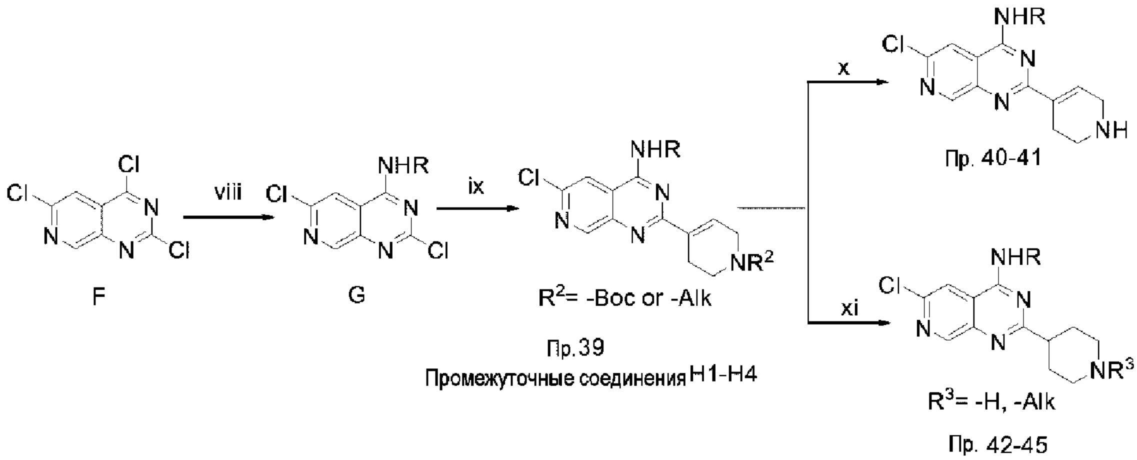


Схема 3. Путь синтезирования для получения примеров 39-45. Реагенты и условия: (viii) RNH_2, DIPEA, EtOAc:DCM 1:1%об./об. (0,14M), 22°C, t (ч); (ix) RBpin, Na_2CO_3 (2M), THF (0,27M), μW, 100°C, t (ч); (x) $Pd(OH)_2$ 20%масс./масс. на угле, H_2 (1 атм.), EtOAc:MeOH 2:1%об./об. (7 мМ); (xi) конц. HCl, MeOH (0,1M).

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

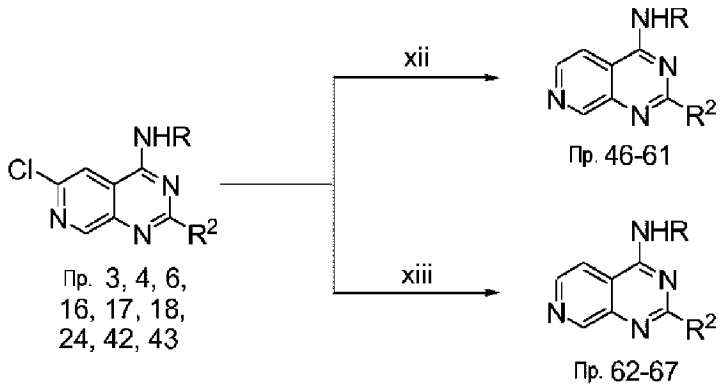
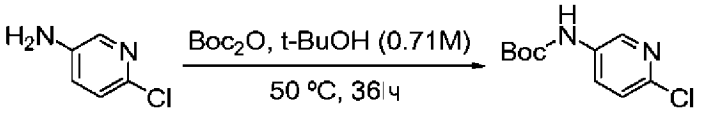


Схема 4. Путь синтезирования для получения примеров 46-67. Реагенты и условия: (xii) R^3MX, PEPPSI™-IPr, LiCl, DME (4-6 мМ), 70°C, 16 ч; (xiii) Pd/C, H_2 (1 атм.), EtOAc:MeOH 2:1%об./об. (7 мМ).

Стадия 1: Синтез промежуточного соединения A [CAS: 171178-45-3]:

трет-Бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат получали путем адаптированного способа, полученного из WO 2008/130021, WO 2006/024834 и Ohta et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 7021-7032.

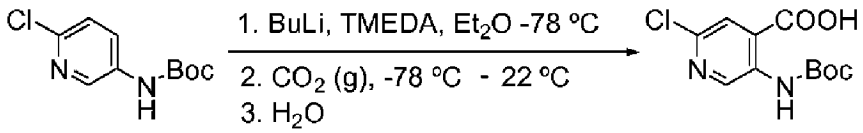


В 500 мл высушенной в духовке круглодонной колбе 5-амино-2-хлорпиридин (20 г, 154 ммоль, 1 экв.) растворяли в трет-бутаноле (217 мл, 0,71 М), добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (38,4 г, 172 ммоль, 1,12 экв.) и раствор перемешивали при 50°C. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ (гептан:EtOAc 30:60% об./об.) до полного превращения 5-амино-2-хлорпиридина в промежуточное соединение A (36 ч). Растворитель выпаривали на роторном испарителе и остаток растворяли в этилацетате (500 мл). Органическую фазу промывали водой (3×150 мл), насыщенным солевым раствором (1×150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением твердого вещества розового цвета, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (элюирование гептаном:EtOAc:DCM 50:25:25%об./об.), получая трет-бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (35,29 г, 99,3% выход). Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А); mp: 127-129,1°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,245 (дд, 1H), 7,965 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 6,66 шир.с, NH), 1,52 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 229,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для

$C_{10}H_{13}ClN_2O_2$: 228,7.

Стадия 2: Синтез промежуточного соединения B [CAS: 171178-46-4]:

5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат получали путем адаптированного способа, полученного из WO 2008/130021 и WO 2006/024834.

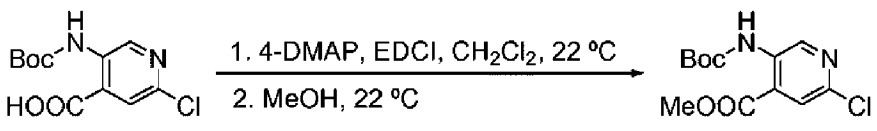


В высушенной в сушильном шкафу трехгорлой круглодонной колбе на 500 мл трет-бутил (6-хлорпиридин-3-ил)карбамат (промежуточное соединение A) (5 г, 21,82 ммоль, 1 эквив.) растворяли в безводном диэтиловом эфире (200 мл), с получением желтого раствора. Добавляли TMEDA 0,1M (11,7 мл, 76 ммоль, 3,5 экв.) и смесь охлаждали до -78°C. По каплям добавляли раствор 2,5 M н-бутиллития в гексане (30,5 мл, 76 ммоль, 3,5 экв.) (реакционная смесь приобретала коричнево-красный цвет). Когда добавление реагента было завершено, реакционной смеси давали нагреться до -10°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 часов.

Затем реакционную смесь повторно охлаждали до -78°C и устанавливали мешок с газообразным диоксидом углерода (1 галлон) в атмосфере Ar. Систему откачивали и трижды промывали диоксидом углерода. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в атмосфере диоксида углерода при атмосферном давлении в течение 4 ч. Реакционной смеси давали нагреться до 22°C и перемешивали в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли воду до полного растворения твердых веществ (300 мл). Фазы разделяли, и водную фазу промывали диэтиловым эфиром (2×100 мл). После этого значение pH водной фазы доводили до 6,32 с помощью 2,7M HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром (4×200 мл) и EtOAc (5×200 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, (5,13 г, 87% выход). Чистота: 99,1% (СВЭЖХ-A); ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6), δ(ppm): 10,01 (c, 1H), 9,12 (c, 1H), 7,75 (c, 1H), 1,48 (c, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 273,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{11}H_{13}ClN_2O_4$: 272,7.

Стадия 3: Синтез промежуточного соединения C [CAS: 305371-42-0]:

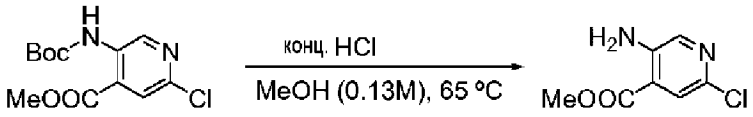
Метил 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат получали путем адаптированного способа, полученного из Haddleton et al., J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 7406-7413.



5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотиновую кислоту

(промежуточное соединение B) (4,27 г, 15 ммоль, 1 экв.) добавляли в двухгорлую круглодонную колбу объемом 500 мл, высушенную в сушильном шкафу, снабженную магнитной мешалкой, и суспендировали в дихлорметане (187 мл, 0,08 М). 4-Диметиламинопиридин (7,40 г, 60 ммоль, 4 экв.) добавляли при 22°C, в результате чего получали гомогенный раствор. N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид (4,65 г, 30 ммоль, 2 экв.) добавляли при этой температуре и неочищенную смесь перемешивали в течение 3 ч. К раствору добавляли безводный MeOH (качество ВЭЖХ), (5,5 мл, 135 ммоль, 9 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 22°C. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником с использованием алюминиевого термостата в течение 72 ч. ТСХ (EtOAc:MeOH 90:10%об./об.) показала полное превращение промежуточного соединения B в промежуточное соединение C. Реакционной смеси позволяли достичь 22°C и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли дихлорметан (150 мл) до полного растворения и смесь переносили в делительную воронку, промывали H_2O (1×70 мл), HCl 1M (2×50 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×50 мл). Органическую фазу сушили Na_2SO_4 и фильтровали через слой Na_2SO_4 на фильтровальной пластине. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Гептан:EtOAc, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.), с получением метил 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотината в виде бледно-желтого твердого вещества (4,04 г, 79% выход). Чистота: 99,4% (СВЭЖХ-А); mp: 90,0-95,8°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,68 шир.с, NH), 9,49 (с, 1H), 7,73(с, 1H), 7,20 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,47 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 287,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{12}H_{15}ClN_2O_4$: 286,2

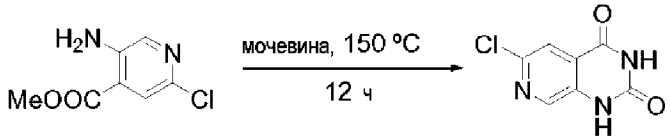
Стадия 4: Синтез промежуточного соединения D [CAS: 1073182-59-8]:



Метил 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-хлоризоникотинат (промежуточное соединение C) (6,22 г, 21,68 ммоль, 1 экв.) растворяли в метаноле (165 мл) и конц. хлористоводродную кислоту (8,71 мл, 105 ммоль, 4,85 экв.) добавляли к раствору. Полученный желтый раствор перемешивали и нагревали с обратным холодильником с использованием алюминиевого термостата до полного превращения (22 ч). Реакцию контролировали методом ТСХ анализа (Гептан:EtOAc 30:60%об./об.). MeOH выпаривали при пониженном давлении. Добавляли DCM до полного растворения остатка (160 мл), добавляли воду (90 мл). Значение pH водной фазы (начальный pH 0,3) доводили до 13,02 добавлением 1,25 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали DCM (4×200 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 5-амино-2-хлоризоникотинат в виде коричнево-желтого твердого вещества; (3,90 г, 95% выход). Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,0 (с, 1H), 7,6 (с, 1H), 3,91 (с, 3H);

LR-MS (ESI+): m/z= 187,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_7ClN_2O_2$: 186,2.

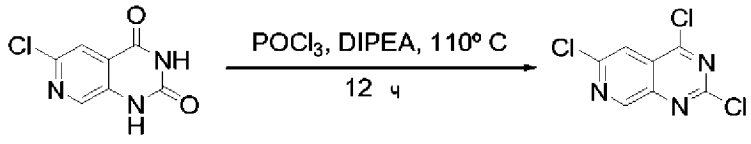
Стадия 5: Синтез промежуточного соединения E [CAS: 2190512-63-9]:



Мочевина (4,75 г, 79 ммоль, 10 экв.) расплавляли в круглодонной колбе на 50 мл путем нагревания при 150°C, с использованием алюминиевого термостата. Добавляли промежуточное соединение D (1,48 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) и смесь нагревали при 150°C в течение ночи. Наблюдали образование коричневого масла. Температуру понижали до 100°C и добавляли воду (30 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, давая непрореагировавшей мочевине раствориться. Значение pH водной фазы (начальный pH 7,63) доводили до 4,0 добавлением HCl 1M. Водную фазу экстрагировали (3×70 мл) $CHCl_3$/iPrOH 4:1%об./об. Объединенные органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровывали и упаривали при пониженном давлении, получая желтое твердое вещество, смесь промежуточного соединения D и E. Желтое твердое вещество суспендировали в 100 мл DCM и перемешивали в течение 15 мин. Суспензию фильтровали через фильтровальную пластину и промывали DCM (3×10 мл). Фазы, содержащие DCM, объединяли и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением непрореагировавшего промежуточного соединения D. Отфильтрованное желтое твердое вещество сушили с получением 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона в виде бледно-желтого твердого вещества (1,20 г, 72% выход). Чистота: 93,9% (СВЭЖХ-В); mp: 315,4-318,2°C; ^{1}H-ЯМР (DMSO-d6), δ(ppm): 11,60 шир.с, 2H, NH), 8,36 (с, 1H), 7,77(с, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 198,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_4ClN_3O_2$: 197,6.

Стадия 6: Синтез промежуточного соединения F [CAS: 2143878-49-1]:

2,4,6-Трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин получали путем адаптированного способа, полученного из Kool et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 132-140; Rose et al., J. Chem. Soc., 1947, 775-783; Ohta et al., Bioorg. Med. Chem. 2008, 16, 7021-7032.

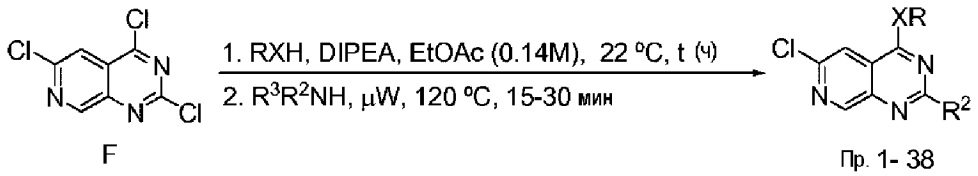


К 6-хлорпиридо[3,4-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диону (промежуточное соединение E) (1,19 г, 6 ммоль, 1 экв.), содержащемуся в двухгорлой круглодонной колбе объемом 100 мл, высушенной в сушильном шкафу, снабженной холодильником Димрота, добавляли предварительно перегнанный $POCl_3$ (27 мл, 288 ммоль, 48 экв.) и DIPEA (2,72 мл, 15,6 ммоль, 2,6 экв.). Смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником (110°C) в течение 18 часов. Летучие вещества отгоняли в лабораторном вакууме (200-300 мм рт. Ст.). Остаток растворяли в DCM (80 мл) и промывали водой (2×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл). Органическую фазу сушили над безводным

Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 2, 4, 6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидина в виде светло-коричневого твердого вещества (1,22 г, 89% выход). Чистота: 96,6% (СВЭЖХ-В); mp: 107,7-110,3°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,30 (с, 1H), 8,07 (с, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 233,8 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_2Cl_3N_3$: 232,9.

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

Общий способ синтеза А:



F Пр. 1- 38

В высушенный в сушильном шкафу μW реактор загружали 2,4,6-трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин (промежуточное соединение F) (234 мг, 1 ммоль, 1 экв.), герметично закрывали перегородкой и продували атмосферой Ar (3 цикла Ar/вакуум). Затем, добавляли EtOAc (7 мл. 0,14 М) и N,N-диизопропилэтиламин (0,51 мл, 2,9 ммоль, 2,9 экв.) и смесь гомогенизировали перемешиванием в течение 5 мин. Добавляли соответствующий амин или спирт (**RXH**) (1,05 ммоль, 1,05 экв.). Полученную смесь перемешивали при 22°C до полного превращения промежуточного соединения F (2-20 ч). Добавляли соответствующий амин (**R^3R^2NH**) (1,5-10,3 ммоль, 1,5-10,3 экв.). Смесь гомогенизировали путем перемешивания и подвергали реакции при микроволновом облучении при 120°C в течение 15-30 мин (энергетическая мощность: 60 Вт). Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH). Неочищенную смесь переносили в круглодонную колбу, добавляя EtOAc и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (70 мл) и переносили в делительную воронку. Органическую фазу промывали водой (3×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали через слой Na_2SO_4 с фильтровальной пластиной. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH) с получением соответствующих продуктов (примеры 1-38 и 68-99).

Все реагирующие амины являются коммерчески доступными, за исключением аминалкилсульфонамидов, используемых в примерах 14-18, 26-28, 37-39, 41, 43, 45 и 71-90. Требуемые аминалкилсульфонамиды получали с помощью адаптированного способа протокола, описанного в литературе: Smits et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 2390-2400. В ней описаны пояснение структуры всех соединений, используемых в этом способе, за исключением: 2-амино-N-бензилэтан-1-сульфонамида гидрохлорид; белое твердое вещество; Масса: 3,102 г; Выход: 35%; Чистота: 84,0% (СВЭЖХ-А); mp: 175,5-187,9°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 4:1%об./об.), δ(ppm):: 7,41-7,29 (м, 5H), 4,31 (с, 2H), 3,43-3,31 (м, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(2-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-оранжевые кристаллы; Масса: 2,0 г; Выход: 83,0%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 179,8-185,5°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,48-7,40 (м, 2H), 7,36-7,14 (м, 2H), 3,59 (т, 2H), 3,46 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 235,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_8H_{11}ClN_2O_2S$ (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(о-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 1,8 г; Выход: 77,4%; Чистота: 85,2% (СВЭЖХ-А); mp: 156,0-164,7°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,38-7,10 (м, 4H), 3,62 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 2,27 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(2-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,0 г; Выход: 77,6%; Чистота: 90,7% (СВЭЖХ-А); mp: 152,7-160,0°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,37-7,22 (м, 2H), 7,05 (м, 1H), 6,95 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,60-3,40 (м, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 231,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_3S$ (исходное свободное основание): 230,1.

2-амино-N-(2-аминофенил)этан-1-сульфонамид дигидрохлорид; бледно-розовое твердое вещество; Масса: 1,9 г; Выход: 63,0%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); mp: 229,6-237,0°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,67-7,29 (м, 4H), 3,64 (т, 2H), 3,49 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 216,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_8H_{13}N_3O_2S$ (исходное свободное основание): 215,1.

2-амино-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 1,8 г; Выход: 75,7%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 122,7-137,8 °C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,41-7,20 (м, 3H), 7,20-6,93 (м, 1H), 3,57 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 234,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_8H_{11}ClN_2O_2S$ (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(3-(трифторметокси)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,8 г; Выход: 87,4%; Чистота: 93,6% (СВЭЖХ-А); mp: 151,6-162,5 °C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,42 (т, 1H), 7,23-7,11 (м, 3H), 3,59 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 284,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{11}F_3N_2O_3S$ (исходное свободное основание): 284,0.

2-амино-N-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 0,439 г; Выход: 43,0%; Чистота: 94,8% (СВЭЖХ-А); mp: 201,5-203,5°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,56-7,36 (м, 4H), 3,55 (т, 2H), 3,37 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 268,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{11}F_3N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 268,1.

2-амино-N-(м-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 1,6 г; Выход: 72,0%; Чистота: 90,0% (СВЭЖХ-А); mp: 141,6-148,0°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,24 (т, 1H), 7,03 (м, 3H), 3,53 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,24 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(3-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-коричневое твердое вещество; Масса: 2,0 г; Выход: 84,5%; Чистота: 94,4% (СВЭЖХ-А); mp: 108,7-116,7°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,28 (т, 1H), 6,93-6,73 (м, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,55 (т, 2H),

3,38 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 231,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_3S$ (исходное свободное основание): 230,1.

2-амино-N-(3-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 2,2 г; Выход: 53,8%; Чистота: 95,6% (СВЭЖХ-А); mp: 137,3-142,7°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,25 (м, 1H), 7,07 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 3,54 (т, 2H), 3,38 (т, 2H,), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 246,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S_2$ (исходное свободное основание): 246,1.

2-амино-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желтое твердое вещество; Масса: 2,1 г; Выход: 95,0%; Чистота: 91,6% (СВЭЖХ-А); mp: 198,2-212,2°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,42-7,17 (м, 2H), 7,16-6,93 (м, 2H), 3,52 (т, 2H), 3,36 (т, 2H,); LR-MS (ESI+): m/z= 234,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_8H_{11}ClN_2O_2S$ (исходное свободное основание): 234,0.

2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; оранжево-коричневое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 47,1%; Чистота: 97,0% (СВЭЖХ-А); mp: 118,7-207,6°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,63 (д, 2H), 7,31 (д, 2H), 3,61 (т, 2H), 3,39 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 268,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{11}F_3N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 268,1.

2-амино-N-(п-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; желто-коричневое твердое вещество; Масса: 1,2 г; Выход: 89,3%; Чистота: 89,0% (СВЭЖХ-А); mp: 162,0-173,9°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,18 (д, 2H), 7,10 (д, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 215,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S$ (исходное свободное основание): 214,1.

2-амино-N-(4-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; серое твердое вещество; Масса: 1,9 г; Выход: 67,7%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А); mp: 160,7-169,3°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,21 (д, 2H), 7,12 (д, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,35 (т, 2H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 246,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_9H_{14}N_2O_2S_2$ (исходное свободное основание): 246,1.

2-амино-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-оранжевое твердое вещество; Масса: 1,6 г; Выход: 66,3%; Чистота: 89,8% (СВЭЖХ-А); mp: 165,3-179,3°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 8,72-8,62 (м, 1H), 8,51 (т, 1H), 8,39-8,24 (м, 1H), 7,97 (кв, 1H), 3,92-3,65 (м, 2H), 3,62-3,31 (м, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 202,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_{11}N_3O_2S$ (исходное свободное основание): 201,1.

2-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бежевое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 20,3%; Чистота: 94,3% (СВЭЖХ-А); mp: 176,7-185,3 °C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 7,62 (т, 1H), 7,05 (дд, 1H), 6,81 (дд, 1H), 3,84 (т, 2H), 3,40 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 235,9 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_{10}ClN_3O_2S$ (исходное свободное основание): 235,0.

2-амино-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бежевое твердое вещество; Масса: 0,600 г; Выход: 24,0%; Чистота: 97,0% (СВЭЖХ-А); mp: 166,0-176,0 °C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 8,63 (дд, 1H), 8,51 (тд, 1H), 8,00 (д, 1H), 7,91 (т, 1H), 4,73

(с, 2H), 3,65 (т, 2H), 3,45 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 216,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_8H_{13}N_3O_2S$ (исходное свободное основание): 215,1.

2-амино-N-(пиримидин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; оранжевое твердое вещество; Масса: 1,2 г; Выход: 52,0%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А); mp: 138,7-146,0°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 8,53 (д, 2H), 7,07 (т, 1H), 3,73 (т, 2H), 3,46 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 203,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_6H_{10}N_4O_2S$ (исходное свободное основание): 202,1.

2-амино-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид; бледно-желтое твердое вещество; Масса: 0,400 г; Выход: 14,5%; Чистота: 90,6% (СВЭЖХ-А); mp: 182,0-195,6°C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 6,37-6,12 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,64 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 219,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_7H_{14}N_4O_2S$ (исходное свободное основание): 218,1.

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

2-амино-N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)этан-1-сульфонамид, прореагировавший в примере 91, получали в виде белого твердого вещества; Масса: 2,28 г; Выход: 75%; Чистота: 98,0% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6), δ(ppm): 7,41-7,27 (м, 5H), 4,41 (с, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,29-3,10 (м, 4H), 2,93 (т, 2H), 0,81 (с, 9H), -0,04 (с, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 373,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{32}N_2O_3SSi$: 372,2.

трет-бутил (2-((2-амино-N-бензилэтил)сульфонамидо)этил)карбамат, прореагировавший в примере 92, получали в виде бледно-желтого твердого вещества; Масса: 1,40 г; Выход: 67,0%; Чистота: 93,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 7,41-7,27 (м, 5H), 4,45 (с, 2H), 3,32 (т, 2H), 3,20 (т, 4H), 3,08 (т, 2H), 1,49 шир.с, NH_2), 1,43 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 358,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{27}N_3O_4S$: 357,2.

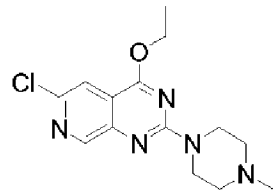
Кроме того, в примерах 30 и 31 настоящего изобретения реагирующий амин использовали в качестве соответственно-защищенного производного (Boc-защищенного). В этих примерах для получения целевого соединения была необходима дополнительная стадия реакции удаления Boc-защиты.

Способ удаления Boc-защиты**:** Соответствующее Boc-производное (1 экв.) растворяли в MeOH (0,1M, качество ВЭЖХ). Добавляли конц. хлористоводродную кислоту (3 экв.) и полученный желтый раствор перемешивали при кипячении с обратным холодильником до достижения полной конверсии (3-20 ч). Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH). Смеси давали остыть до 22°C и MeOH удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM, выливали в воду и переносили в делительную воронку. Значение pH водной фазы доводили до pH-14 добавлением 1,25 M раствора гидроксида натрия и экстрагировали DCM (3×40 мл). Объединенные

органические фазы сушили над безводным Na_2SO_4, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего незащищенного соединения.

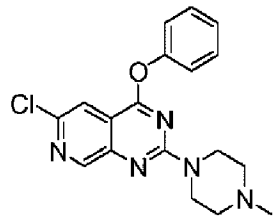
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза A, описанным выше для примеров 1-38 и 68-99:

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



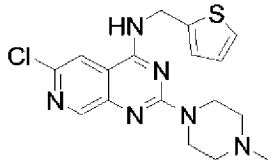
RXH: этанол, 59 мкл; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,143 г; Выход: 40%; Чистота: 85,5% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,70 (д, 1H), 7,70 (д, 1H), 4,55 (кв, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,50 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 308,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{14}H_{18}ClN_5O$: 307,1.

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



RXH: фенол, 89 мкл; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,249 г; Выход: 67%; Чистота: 95,6% (СВЭЖХ-А); mp: 137,8-144,2°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,75 (д, 1H), 7,89 (д, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,32 (т, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 3,78 (шир.т, 4H), 2,39 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 356,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{18}ClN_5O$: 355,1.

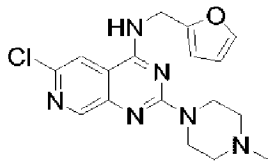
Пример 3: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,27 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:4%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 79%; Чистота: 94,3% (СВЭЖХ-А); mp:

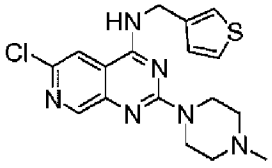
150°C (расщепление); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,01 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 375,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{19}ClN_6S$: 374,1.

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



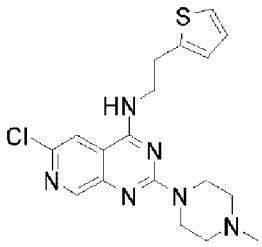
RXH: фуран-2-илметанамин, 97,2 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,27 мл, 2,5 ммоль, 2,5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 92:8%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 307 мг; Выход: 85%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-В), mp: 158,1-170,2°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,37 (т, 1H), 6,33 (д, 1H), 5,87 (т, 1H), 4,77 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 359,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{19}ClN_6O$: 358,1.

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



RXH: 3-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 89:11%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,335 г; Выход: 87%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,33 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,11 (д, 1H), 5,95 (т, NH), 4,78 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,51 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 375,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{19}ClN_6S$: 374,1.

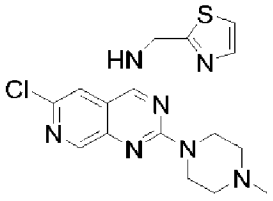
Пример 6: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-(тиофен-2-ил)этан-1-амин, 0,14 мл; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,17 мл, 1,5 ммоль, 1,5 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография

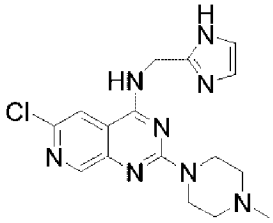
(EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:04%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,356 г; Выход: 89%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-В); mp: 160,4-175,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,83 (т, NH), 3,96 (т, 4H), 3,86 (дд, 2H), 3,23 (т, 2H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 389,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{21}ClN_6S$: 388,1.

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



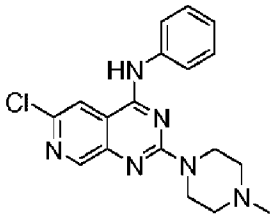
RXH: 3-хлор-2-((хлор-15-азанил)метил)-2,3-дигидротиазол-3-иум-2-ид, 192,9 мг; t: 4 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:9%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,334 г; Выход: 88%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (CD_2Cl_2:MeOD 2:1%об./об.), δ(ppm): 8,53 (д, 1H), 7,78 (д, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,38 (д, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,90 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 376,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{18}ClN_7S$: 375,1.

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



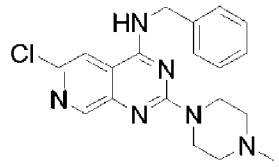
RXH: 2-(аминометил)имидазол дигидрохлорид, 176,80 мг; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 78:22%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,278 г; Выход: 62%; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (CD_2Cl_2:MeOD 2:1%об./об.), δ(ppm): 8,49 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 6,94 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 3,84 (т, 4H), 2,45 (т, 4H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 359,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{19}ClN_8$: 358,1.

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



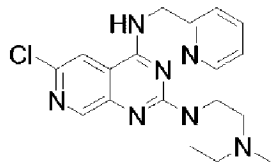
RXH: Анилин, 97 мкл; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,310 г; Выход: 85%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-А); mp: 210,8-218,1°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,68 (с, 1H), 7,66 (д, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,42 (т, 2H), 7,30 шир.с, NH), 7,19 (т, 1H), 3,92 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 355,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{19}ClN_6$: 354,1.

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



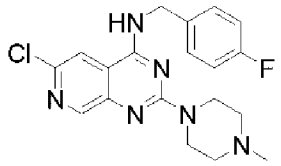
RXH: Бензиламин, 0,11 мл; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:4%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,285 г; Выход: 75%; Чистота: 97,1% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,38-7,30 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 5,95 (т, NH), 4,77 (д, 2H), 3,93 (т, 4H), 2,46 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{21}ClN_6$: 368,2.

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



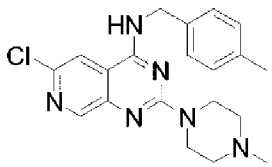
RXH: пиридин-2-илметанамин, 0,11 мл; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,229,52 г; Выход: 61%; Чистота: 98,3% (СВЭЖХ-В); mp: 182,3-193,5 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (дм, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,73 (тд, 1H), 7,59 (т, NH), 7,47 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,27 (т, 1H), 4,82 (д, 2H), 3,94 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 313,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{20}ClN_7$: 369,2.

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



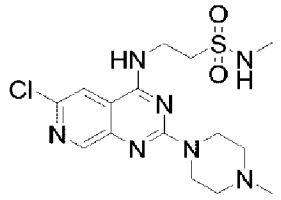
RXH: 4-фторфенил)метанамин, 0,12 мл; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 98:2%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,275 г; Выход: 70%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-В); mp: 164 °C (расщепление); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,33 (т, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,04 (т, 1H), 5,90 (т, NH), 4,74 (д, 2H), 3,92 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 387,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{20}ClFN_6$: 386,1.

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



RXH: *n*-толилметанамин, 0,13 мл; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 1,16 мл, 10,3 ммоль, 10,3 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,355 г; Выход: 90%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-В); mp: 181,2-198,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 5,81 (т, NH), 4,72 (д, 2H), 3,94 (т, 4H), 2,48 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 383,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{23}ClN_6$: 382,2.

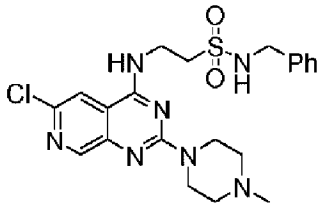
Пример 14: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилэтан-1-сульфонамид



RXH: 2-амино-N-метилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 185 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,357 г; Выход: 87%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,50 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 6,88 (т, NH), 4,01 (дт, 2H), 3,91 (т, 4H), 3,45 (т, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 400,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{15}H_{22}ClN_7O_2S$: 399,1.

Соединение из примера 14 (0,357 мг, 0,87 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (9,7 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (2,1 мл, 2,6 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 18 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая количественно 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 232,9 °C (разложение); ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 8,73 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 4,14 (т, 2H), 3,73 (шир.т, 4H), 3,60 (т, 4H), 3,31 (шир.т, 2H), 3,01 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 400,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{15}H_{22}ClN_7O_2S$ (исходное свободное основание): 399,1.

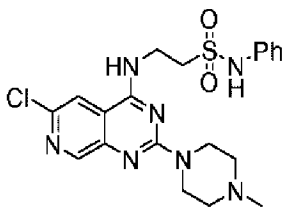
Пример 15: N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-бензилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 234 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,389 г; Выход: 80%; Чистота: 97,7% (СВЭЖХ-А); mp: 222,5-230,2 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,36 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,22-7,09 (м, 5H), 4,12 (с, 2H), 3,86-3,79 (м, 6H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,39 (т, 4H), 2,23 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$: 475,2.

Соединение из примера 15 (0,389 мг, 0,8 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (8,9 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (1,9 мл, 2,4 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 17 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 96,7% (СВЭЖХ-А); mp: 194,8-204,6 °C; ^{1}H-ЯМР (D_2O), δ(ppm): 8,38 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,16-7,10 (м, 5H), 4,19 (с, 2H), 3,90 (т, 2H), 3,68-3,62 (м, 4H), 3,41-3,37 (м, 4H), 3,20-3,15 (м, 2H), 2,97 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$ (исходное свободное основание): 475,2.

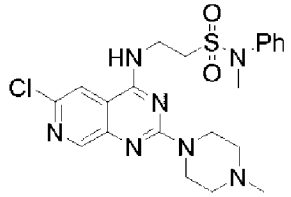
Пример 16: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 94:06%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,417 г; Выход: 90%; Чистота: 99,5% (СВЭЖХ-А); mp: 223,1-229,5 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,29-7,06 (м, 5H), 3,96 (т, 2H), 3,83(т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{24}ClN_7O_2S$: 461,1.

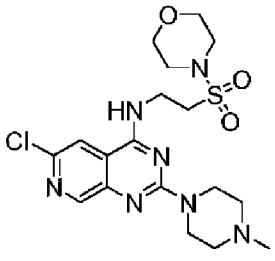
Соединение из примера 16 (0,417 мг, 0,9 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (10 мл, 0,09М, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25М в MeOH (2,2 мл, 2,7 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 15 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 99,5% (СВЭЖХ-А); mp: 277,1 °C (расщепление); ^{1}H-ЯМР (MeOD:D_2O 80:20%об./об.), δ(ppm):8,59 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,11-7,06 (м, 3H), 4,05 (т, 4H), 3,70 (т, 4H), 3,69-3,11 шир.с, 4H), 3,01 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{24}ClN_7O_2S$ (исходное свободное основание): 461,1.

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



RXH: 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,330 г; Выход: 69%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-А); mp: 175,4-183,9 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,59 (с, 1H), 7,37-7,26 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 6,48 (т, NH), 4,06 (дд, 2H), 3,89 (т, 4H), 3,40 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$: 475,2.

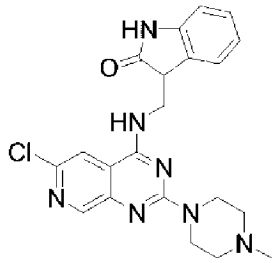
Пример 18: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-(морфолиносульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:**

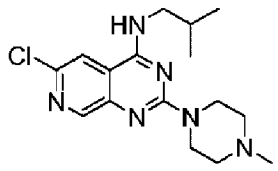
1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 92:8%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,417 г; Выход: 90%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); mp: 126,4-136,8 °C; ^{1}H-ЯМР (CD_2Cl_2), δ(ppm): 8,41 (с, 1H), 7,31 /s, 1H), 6,61 (т, NH), 4,00 (дд, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,65 (т, 4H), 3,23 (т, 2H), 3,19 (т, 4H), 2,37 (т, 4H), 2,22 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 456,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{26}ClN_7O_3S$: 455,2.

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



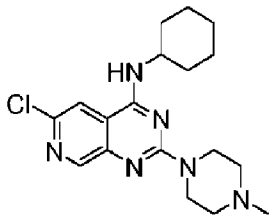
RXH: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 210 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,32 мл, 3 ммоль, 3 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,149 г; Выход: 30%; Чистота: 84,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,50 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,26-7,23 (м, 2H), 7,02-6,91 (м, 2H), 4,14-3,88 (м, 3H), 3,97 (т, 4H), 2,60 (т, 4H), 2,41 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 424,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{22}ClN_7O$: 423,2.

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



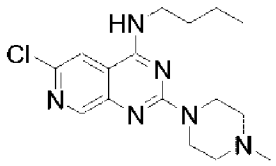
RXH: изобутиламин, 0,1 мл; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,248 г; Выход: 73%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А); mp: 160,4-163,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm):8,61 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,89 (т, NH), 3,93 (т, 4H), 3,41 (т, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,03 (септ, 1H), 1,01 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 335,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{23}ClN_6$: 334,2.

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



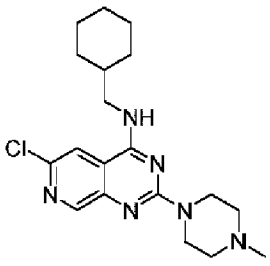
RXH: циклогексиламин, 0,12 мл; t: 2 ч; **R^2H:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,260 г; Выход: 72%; Чистота: 99,7% (СВЭЖХ-А); mp: 155,8-165,6 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,60 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 5,55 (д, NH), 4,14-4,03 (м, 1H), 3,92 (т, 4H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 1H), 1,52-1,23 (м, 5H); LR-MS (ESI+): m/z= 361,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{25}ClN_6$: 360,2.

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



RXH: бутиламин, 0,10 мл; t: 1 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,154 г; Выход: 45%; Чистота: 97,9% (СВЭЖХ-А); mp: 134,7-140,5 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,58 (т, NH), 3,94 (т, 4H), 3,59 (дд, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,51-1,39 (м, 2H), 0,99 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 335,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{23}ClN_6$: 334,2.

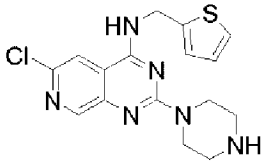
Пример 23: 6-хлор-N-(циклогексилметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: циклогексанметиламин, 0,13 мл; t: 2,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,54 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:9%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,240 г; Выход: 64%; Чистота: 99,9% (СВЭЖХ-А); mp: 92,8-103,5 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,60 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 5,89 (т, NH), 3,93 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H) 1,82-1,62 (м, 6H), 1,1-0,96 (м, 5H); LR-MS (ESI+):

m/z= 375,4 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{27}ClN_6$: 374,2.

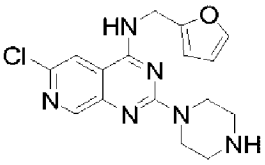
Пример 24: 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 89:11%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,307 г; Выход: 82%; Чистота: 96,3% (СВЭЖХ-А); mp: 88,5-98,7 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,43 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,89 (д, 2H), 3,95 (т, 4H), 2,94 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 361,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{17}ClN_6S$: 360,1.

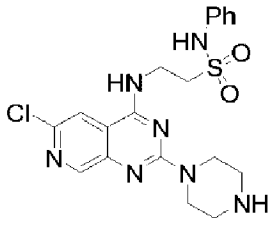
Соединение из примера 24 (0,307 мг, 0,82 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (9,1 мл, 0,09М, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25М в MeOH (2,0 мл, 2,5 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-А); mp: 211,47 °C (расщепление); ^{1}H-ЯМР (MeOD: D_2O 80:20%об./об.), δ(ppm): 8,82 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,38 (дд, 1H), 7,19 (д, 1H), 7,04 (дд, 1H), 5,06 (д, 2H), 4,29 (т, 4H), 3,47 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 361,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{17}ClN_6S$ (исходное свободное основание): 360,1.

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



RXH: фуран-2-илметанамин, 97,2 мкл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 158 мг; Выход: 45%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,54 (д, 1H), 7,77 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,28 (дд, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,98 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 345,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{17}ClN_6O$: 344,1.

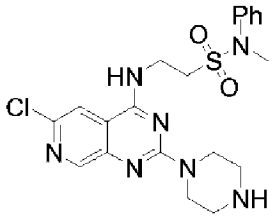
Пример 26: 2-((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



RXH: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,3498 г; Выход: 71%; Чистота: 90,9% (СВЭЖХ-А); mp: 170,1-172,9 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,44 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,30-7,06 (м, 5H), 3,99-3,92 (м, 6H), 3,56 (т, 2H), 3,07 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 448,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{22}ClN_7O_2S$: 447,1.

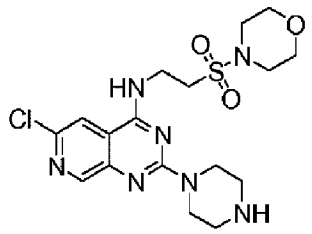
Соединение из примера 26 (0,350 мг, 0,7 ммоль, 1 экв.) суспендировали в MeOH (7,8 мл, 0,09M, качество ВЭЖХ) и добавляли HCl 1,25M в MeOH (1,7 мл, 2,1 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 22°C в течение ночи. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением 2-((6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорида с количественным выходом в виде желтого твердого вещества; Чистота: 97,1% (СВЭЖХ-В); mp: 142,2-153,5 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,29-7,05 (м, 5H), 3,96 (т, 2H), 3,82 (т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,87 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 448,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{22}ClN_7O_2S$ (исходное свободное основание): 447,1.

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



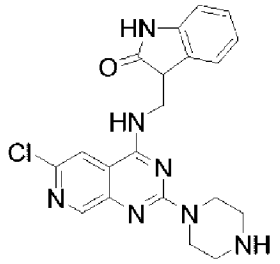
RXH: 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,399 г; Выход: 83%; Чистота: 96,0% (СВЭЖХ-А); mp: 86,5-92,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,57 (с, 1H), 7,37-7,25 (м, 5H), 7,36 (с, 1H), 6,59 (т, NH), 4,06 (дд, 2H), 3,84 (т, 4H), 3,42 (т, 2H), 3,37 (с, 3H), 2,92 (т, 4H), 2,59 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 462,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{24}ClN_7O_2S$: 461,1.

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



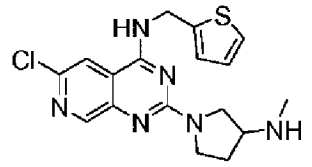
RXH: 2-(морфолиносульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 293 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,409 г; Выход: 87%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); mp: 114,3-123,5 °C; ^{1}H-ЯМР (CD_2Cl_2), δ(ppm): 8,43 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 3,93 (т, 2H), 3,79 (т, 4H), 3,65 (т, 4H), 3,24 (т, 2H), 3,16 (т, 4H), 2,82 (т, 4Ч; LR-MS (ESI+): m/z= 442,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{24}ClN_7O_3S$: 441,1.

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



RXH: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 210 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** метилпиперазин гексагидрат, 980 мг, 5 ммоль, 5 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,112 г; Выход: 20%; Чистота: 73% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,50 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,01-6,90 (м, 2H), 4,16-3,84 (м, 3H), 3,94 (т, 4H), 2,94 (т, 2H), 2,76 (т, 2H) ; LR-MS (ESI+): m/z= 410,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{20}ClN_7O$: 409,1.

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

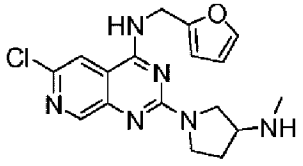


Соединение получали реакцией *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления Boc-защиты, описанных выше; **RXH**: Тиофен-2-илметанамин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 3-(N-*трет*-бутоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин/3-(N-Boc-N-метиламино)пирролидин, 1,02

мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 404 мг; Выход: 80%; Чистота: 94,1% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,65 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 4,21 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,65-3,53 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,20-2,05 (м, 3H), 1,49 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{22}H_{27}ClN_6O_2S$: 475,0.

Способ удаления Boc-защиты; *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (253 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); метанол (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 12 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 142 мг; Выход: 75%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,25 (т, NH), 4,91 (д, 2H), 3,89-3,65 (м, 3H), 3,53 (дд, 1H), 3,37 (квинт, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,92-1,83 (м, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 375,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{19}ClN_6S$: 374,1.

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

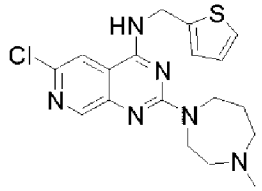


Соединение получали реакцией *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза А) в условиях удаления Boc-защиты, описанных выше; **RXH**: фуран-2-илметанамин, 97,2 мкл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 3-(N-*трет*-бутоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин/3-(N-Boc-N-метиламино)пирролидин, 1,02 мл, 5 ммоль, 5 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 386 мг; Выход: 83%; Чистота: 98,7% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (дд, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,30 (дд, 1H), 4,86 шир.с, NH), 4,76 (д, 2H), 3,93-3,84 (м, 2H), 3,62-3,50 (м, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,19-2,05 (м, 3H), 1,49 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 459,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{22}H_{27}ClN_6O_3$: 458,2.

Способ удаления Boc-защиты; *трет*-бутил (1-(6-хлор-4-((фуран-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (230 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); метанол (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 5 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 134 мг; Выход: 90%; Чистота: 98,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,61 (д, 1H), 7,37 (дд, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,34 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 6,2 (т,

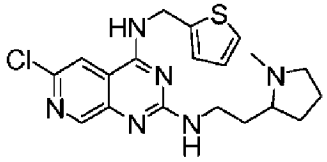
NH), 4,72 (д, 2H), 3,87-3,74 (м, 2H), 3,70-3,61 (м, 1H), 3,51 (дд, 1H), 3,38 (квинт, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,93-1,83 (м, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 359,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{19}ClN_6O$: 358,1.

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



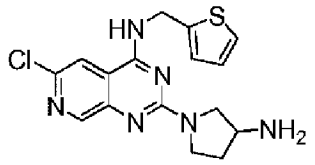
RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилгомопиперазин, 0,26 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,367 г; Выход: 89%; Чистота: 98,5% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,52 (с, 1H), 7,81 (д, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,01 шир.с, 2H), 3,92 шир.с, 2H), 2,78 шир.с, 2H), 2,70-2,67 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,06 шир.с, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 389,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{21}ClN_6S$: 388,1.

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



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 2-(2-аминоэтил)-1-метилпирролидин, 0,30 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,352 г; Выход: 87%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/MeOD 2:1), δ(ppm): 8,51 шир.с, 1H), 7,75 шир.с, 1H), 7,21 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 4,92 шир.с, 2H), 3,55 (т, 2H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,86-1,81 (м, 2H), 1,69-1,62 (м, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 403,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{23}ClN_6S$: 402,1.

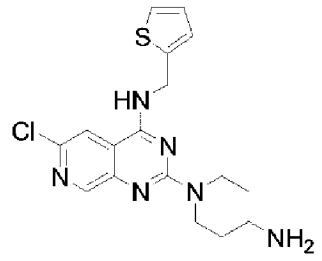
Пример 34: 2-(3-аминопирролидин-1-ил)-6-хлор-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 3- аминопирролидин, 0,18 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 87:13%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде

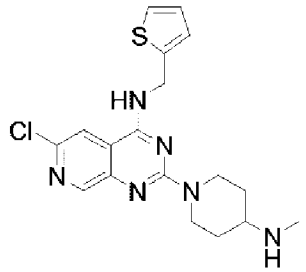
желтого твердого вещества; масса: 0,330 г; Выход: 90%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$/MeOD 2:1), δ(ppm): 8,55 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,90 шир.с, 2H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,50 (д, 1H), 2,33-2,22 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 361,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{17}ClN_6S$: 360,1.

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



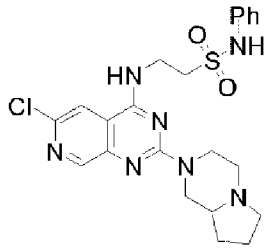
RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 4-Аминопиперидин, 0,23 мл, 2 ммоль, 2 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,167 г; Выход: 40%; Чистота: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

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



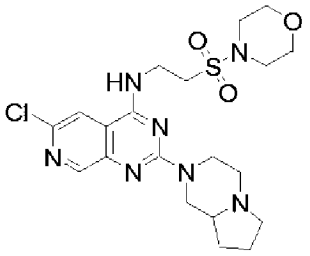
RXH: 2-тиофенметиламин, 0,11 мл; t: 5 ч; **R^3R^2NH:** 4-метиламинопиперидин, 240 мг, 2 ммоль, 2 экв.; t: 15 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,166 г; Выход: 35%; Чистота: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

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



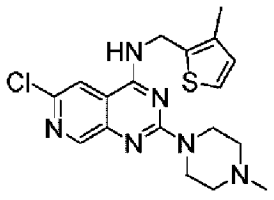
RXH: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 225,7 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1,4-Диазабицикло[4.3.0]нонан, 0,27 мл, 2,1 ммоль, 2,1 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого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

Пример 38: 6-хлор-2-(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RXH: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 210 мг; t: 12 ч; **R^3R^2NH:** 1,4-Диазабицикло[4.3.0]нонан, 0,27 мл, 2,1 ммоль, 2,1 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 50:50%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,313 г; Выход: 54%; Чистота: 83,2% (СВЭЖХ-А); mp: разложение соединения наблюдалось до 67,3°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,54 (с, 1H), 7,44 (с, 1H),7,01 (т, NH), 4,93 (д, 1H), 4,78 (д, 1H), 4,10 (д, 2H), 3,78 (т, 4H), 3,42-3,27 (м, 6H), 3,26-3,14 (м, 3H), 2,86 (т, 1H), 2,47-2,17 (м, 3H), 2,00-1,75 (м, 3H), 1,68-1,51 (м, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 482,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{28}ClN_7O_3S$: 481,2.

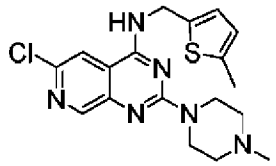
Пример 68: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-((3-метилтиофен-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



RXH: (3-метилтиофен-2-ил)метанамин, 0,14 мл; t: 14 ч; **R^3R^2NH:** 1-

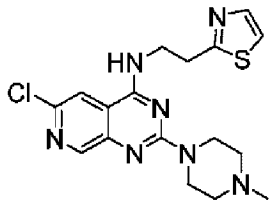
метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,217 г; Выход: 51%; Чистота: 91,3% (СВЭЖХ-В); mp: 196,2-200,8 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,17 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,75 (т, NH), 4,86 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,50 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,28 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 389,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{21}ClN_6S$: 388,1.

Пример 69: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-((5-метилтиофен-2-ил)метил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



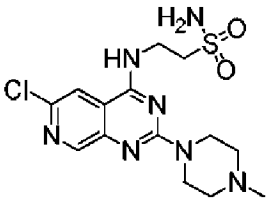
RXH: (5-метилтиофен-2-ил)метанамин, 0,13 мл; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 98:02%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,292 г; Выход: 75%; Чистота: 99,9% (СВЭЖХ-А); mp: 208,0-212,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 6,62 (дкв, 1H), 5,76 (т, NH), 4,86 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,50 (т, 4H), 2,45 (д, 3H), 2,36 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 389,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{21}ClN_6S$: 388,1.

Пример 70: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиазол-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



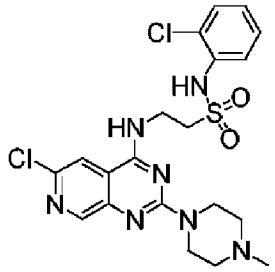
RXH: 2-(тиазол-2-ил)этан-1-амин, 0,12 мл; t: 15,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:04%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,265 г; Выход: 67,3%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-В); mp: 184,7-188,7 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,53 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 6,96 (т, NH), 3,95 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,32 (т, 2H), 2,41 (т, 4H), 2,28 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 390,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{20}ClN_7S$: 389,1.

Пример 71: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид



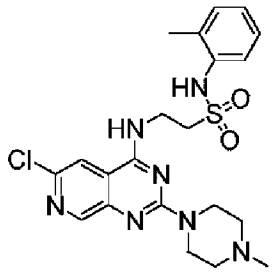
RXH: 2-аминоэтан-1-сульфонамид гидрохлорид 168,0 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,262 г; Выход: 65%; Чистота: 95,5% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,48 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 3,94 (т, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,38 (т, 2H), 2,52 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 386,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{14}H_{20}ClN_7O_2S$: 385,1.

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



RXH: 2-амино-N-(2-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 290,0 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 88:12%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,303 г; Выход: 60,4%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-В); mp: 210,5-225,5°C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,34 (дд, 1H), 7,27 (тд, 1H), 7,12 (тд, 1H), 3,99 (т, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,61 (т, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_2S$: 495,1.

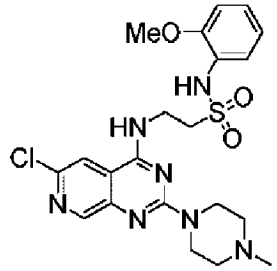
Пример 73: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(о-толил)этан-1-сульфонамид



RXH: 2-амино-N-(о-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 309,0 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная

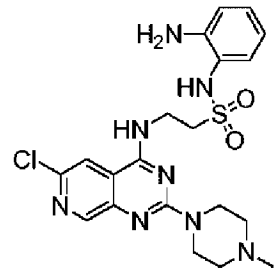
флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,297 г; Выход: 61,8%; Чистота: 98,9% (СВЭЖХ-В); mp: 226,0-229,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,50 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,27 (д, 1H), 7,10-6,99 (м, 3H), 3,94 (т, 2H), 3,79 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 2,39 (т, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,21 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$: 475,2.

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



RXH: 2-амино-N-(2-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 308,8 мг; t: 16 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества; масса: 0,306 г; Выход: 56,0%; Чистота: 90,0% (СВЭЖХ-А); mp: 208,5-213,6 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,46 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,39 (д, 1H), 7,04 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,84 (д, 1H), 3,95 (т, 2H), 3,83 (т, 4H), 3,70 (с, 3H), 3,57 (т, 2H), 2,47 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 492,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_3S$: 491,2.

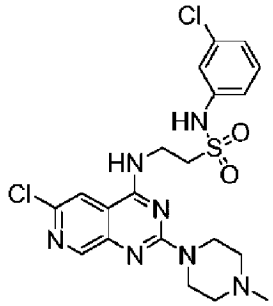
Пример 75: N-(2-аминофенил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид



RXH: 2-амино-N-(2-аминофенил)этан-1-сульфонамид дигидрохлорид, 281,0 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография ($CHCl_3$:EtOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 57,7%; Чистота: 98,2% (СВЭЖХ-В); mp: 223,8-232,2 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,26 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,87 (дд, 1H), 6,78 (дд, 1H), 6,53 (дд, 1H), 6,42 (дд, 1H), 3,75 (т, 2H), 3,61 (т, 4H), 3,25 (т, 2H), 2,20 (т, 4H), 2,10 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 477,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{25}ClN_8O_2S$: 476,2.

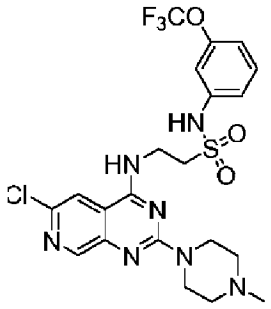
Пример 76: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-

ил)амино)-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид



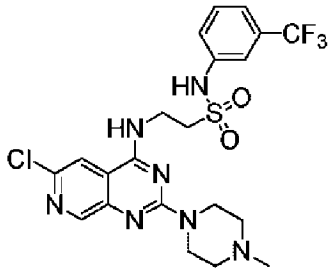
RXH: 2-амино-N-(3-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 289,9 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,287 г; Выход: 56,0%; Чистота: 96,8% (СВЭЖХ-В); mp: 203,0-205,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,46 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,06-6,90 (м, 4H), 3,87 (т, 2H), 3,74 (т, 4H), 3,46 (т, 2H), 2,38 (т, 4H), 2,26 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_2S$: 495,1.

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



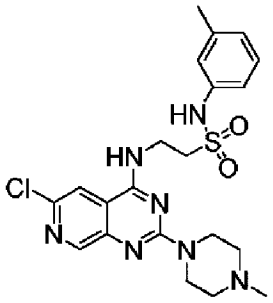
RXH: 2-амино-N-(3-(трифторметокси)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 359,8 мг; t: 17 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,278 г; Выход: 47,2%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-А); mp: 185,7-189,5 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,45 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,15 (кв, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,83 (дт, 1H), 3,89 (т, 2H), 3,78 (т, 4H), 3,46 (т, 2H), 2,42 (т, 4H), 2,29 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 546,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{23}ClF_3N_7O_3S$: 545,1.

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



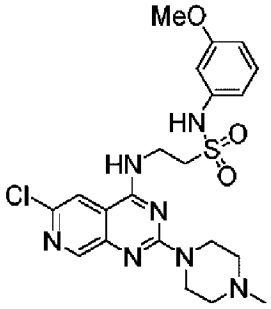
RXH: 2-амино-N-(3-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 337,5 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,495 г; Выход: 86,0%; Чистота: 92,1% (СВЭЖХ-А); mp: 211,0-213,0°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 4H), 7,17 (с, 1H), 6,26 (т, NH), 4,10 (кв, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,56 (т, 2H), 2,44 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 530,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{23}ClF_3N_7O_2S$: 529,1.

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



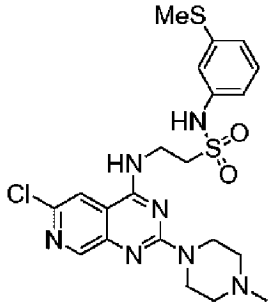
RXH: 2-амино-N-(м-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 292,5 мг; t: 13,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,338 г; Выход: 69,2%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 210,7-214,2°C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,10 (т, 1H), 6,97-6,84 (м, 3H), 3,94 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,58 (т, 2H), 2,42 (т, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,19 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$: 475,2.

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



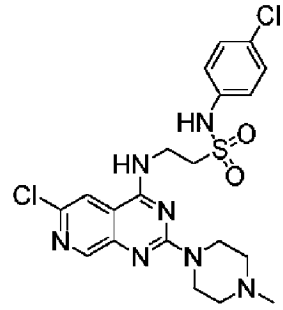
RXH: 2-амино-N-(3-метоксифенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 296,7 мг; t: 4,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,254 г; Выход: 49,7%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-А); mp: 215,7-217,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,36 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,95 (т, 1H), 6,56-6,40 (м, 3H), 3,80 (т, 2H), 3,66 (т, 4H), 3,56 (с, 3H), 3,38 (т, 2H), 2,30 (т, 4H), 2,18 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 492,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_3S$: 491,2.

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



RXH: 2-амино-N-(3-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 310,6 мг; t: 16,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества; масса: 0,453 г; Выход: 82,0%; Чистота: 91,9% (СВЭЖХ-А); mp: 122,1-137,4°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,23-7,17 (м, 2H), 7,02-6,90 (м, 3H), 6,28 (т, NH), 4,07 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,55 (дд, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 508,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S_2$: 507,1.

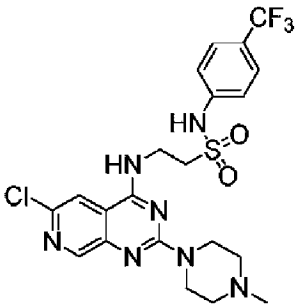
Пример 82: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид



RXH: 2-амино-N-(4-хлорфенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 309,7 мг; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 96:04%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,180 г; Выход: 35,9%; Чистота: 98,8% (СВЭЖХ-А); mp: 232,1-241,2 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,46 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, 2H), 7,11 (д, 2H), 3,93 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,56 (т, 2H),

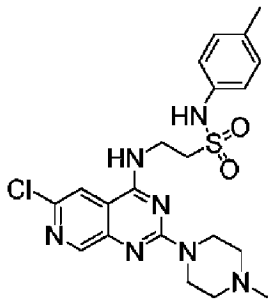
2,44 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 496,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{23}Cl_2N_7O_2S$: 495,1.

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



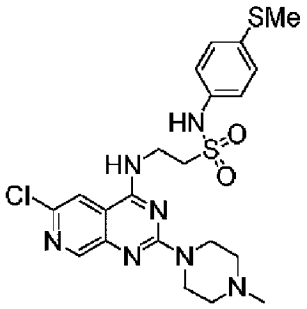
RXH: 2-амино-N-(4-(трифторметил)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 329,8 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,246 г; Выход: 43,7%; Чистота: 94,0% (СВЭЖХ-А); mp: 214,5-221,5 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,44 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,46 (д, 2H), 7,22 (д, 2H), 3,96 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,61 (т, 2H), 2,41 (т, 4H), 2,31 (с, 3H);LR-MS (ESI+): m/z= 530,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{23}ClF_3N_7O_2S$: 529,1.

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



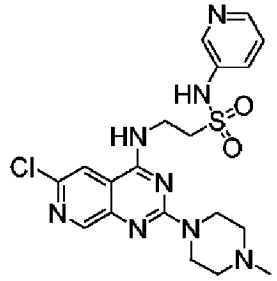
RXH: 2-амино-N-(п-толил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 294,8 мг; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,463 г; Выход: 92,0%; Чистота: 94,6% (СВЭЖХ-А); mp: 201,5-206,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,15-7,03 (м, 4H), 4,08 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,49 (дд, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 476,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S$: 475,2.

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



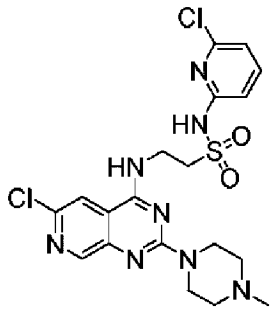
RXH: 2-амино-N-(4-(метилтио)фенил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 270,5 мг; t: 17 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,248 г; Выход: 46,4%; Чистота: 95,0% (СВЭЖХ-А); mp: 228,5-233,0 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,47 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 4H), 3,94 (т, 2H), 3,81 (т, 4H), 3,57 (т, 2H), 2,45 (т, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 508,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{26}ClN_7O_2S_2$: 507,1.

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



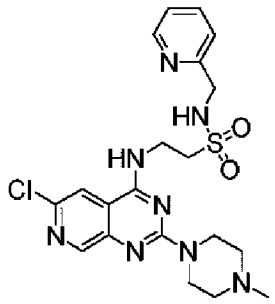
RXH: 2-амино-N-(пиридин-3-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 277,9 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 75:25%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,178 г; Выход: 36,3%; Чистота: 94,7% (СВЭЖХ-В); mp: 196,0-199,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,43 (с, 1H), 8,31 (д, 1H), 8,21 (дд, 1H), 7,58 (ддд, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,15 (дд, 1H), 3,92 (т, 2H), 3,78 (т, 4H), 3,46 (с, 2H), 3,37 (т, NH), 2,44 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 463,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{23}ClN_8O_2S$: 462,1.

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



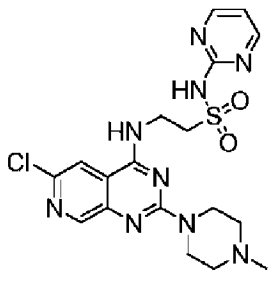
RXH: 2-амино-N-(6-хлорпиридин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 303,0 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,440 г; Выход: 85%; Чистота: 96,0% (СВЭЖХ-В); mp: 252,6-254,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,41 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,47 (с, NH), 7,40 (т, 1H), 6,67 (дд, 2H), 3,95 (т, 2H), 3,84 (т, 2H), 3,82 (т, 4H), 3,29 (с, NH), 2,47 (т, 4H), 2,30 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 497,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{22}Cl_2N_8O_2S$: 496,1.

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



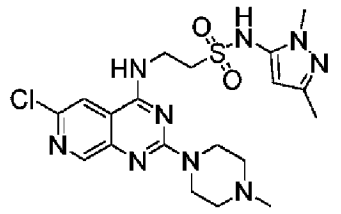
RXH: 2-амино-N-(пиридин-2-илметил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 272,5 мг; t: 3,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 91:09%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,326 г; Выход: 67,7%; Чистота: 99,1% (СВЭЖХ-А); mp: 196,5-197,2 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 70:30%об./об.), δ(ppm): 8,56 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 7,69 (т, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 2H), 7,10 (т, NH), 4,49 (с, 2H), 4,06 (т, 2H), 3,90 (т, 4H), 3,41 (т, 2H), 2,47 (т, 4H), 2,34 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 477,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{25}ClN_8O_2S$: 476,2.

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



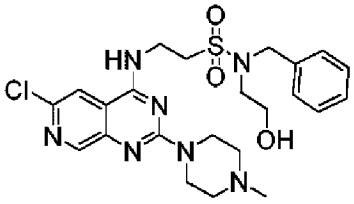
RXH: 2-амино-N-(пиримидин-2-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 311,5 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 90:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 0,109 г; Выход: 23,5%; Чистота: 99,6% (СВЭЖХ-В); mp: 256,6-263,8 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,44 (с, 1H), 8,32 (д, 2H), 7,84 (с, NH), 7,66 (с, 1H), 6,81 (т, 1H), 4,06-3,93 (м, 4H), 3,90 (т, 3H), 2,56 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 464,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{22}ClN_9O_2S$: 463,1.

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



RXH: 2-амино-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)этан-1-сульфонамид гидрохлорид, 295,2 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 75:25%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-красного твердого вещества; масса: 0,128 г; Выход: 25,0%; Чистота: 93,6% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,61 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,47 (т, NH), 5,88 (с, 1H), 4,12 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,54 (дд, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,20 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 480,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{26}ClN_9O_2S$: 479,2.

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

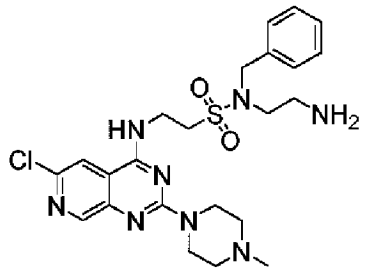


Соединение получали реакцией N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамида (полученный с помощью общего способа синтеза A) в условиях удаления силил-защиты, описанных ниже; **RXH**: 2-амино-N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)этан-1-сульфонамид, 391,2 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 95:05%об./об.) дала N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид в виде желтого твердого вещества; масса: 0,544 г; Выход: 83,0%; Чистота: 96,8% (СВЭЖХ-В); mp: 89,9-94,6 °C; ^{1}H-

ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,64 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 6,60 (т, NH), 4,50 (с, 2H), 4,07 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,73 (т, 2H), 3,37 (дд, 4H), 2,47 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 0,89 (с, 9H), 0,07 (с, 6H),; LR-MS (ESI+): m/z= 634,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{29}H_{44}ClN_7O_3SSi$: 633,3.

Способ удаления силил-защиты; В круглодонную колбу загружали N-бензил-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этан-1-сульфонамид (217 мг, 0,342 ммоль, 1 экв.), THF (20 мл, 0,017M) и TBAF (411 мкл, 0,411 ммоль, 1,2 экв.), Смесь перемешивали при 23°C в течение 85 мин. Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (DCM:MeOH, 85:15%об./об.). Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества; масса: 24 мг; Выход: 13,2%; Чистота: 97,9% (СВЭЖХ-В); mp: 157,5-161,3°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,56 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,28-7,21 (м, 5H), 6,71 (т, NH), 4,39 (с, 2H), 4,18 (дд, 2H), 3,85 (т, 4H), 3,68 (т, 2H), 3,38 (дд, 4H), 2,41 (т, 4H), 2,28 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 520,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{23}H_{30}ClN_7O_3S$: 519,2.

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

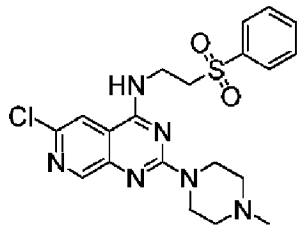


Соединение получали реакцией трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамата (полученный с помощью общего способа синтеза A) в условиях удаления Boc-защиты, описанных выше; **RXH**: трет-бутил (2-((2-амино-N-бензилэтил)сульфонамидо)этил)карбамат, 278,8 мг; t: 3 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,66 мл, 5,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (DCM:MeOH, элюирование продукта 92:08%об./об.) давала трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамат в виде желтого твердого вещества; масса: 405 мг; Выход: 88,0%; Чистота: 99,3% (СВЭЖХ-В); mp: 86,7-92,3 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,51 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,25 (м, 5H), 6,76 шир.с, NH), 4,86 (с, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,97 (дд, 2H), 3,83 (т, 4H), 3,30-3,22 (м, 4H), 3,16 (дд, 2H), 2,40 (т, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,35 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 619,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{28}H_{39}ClN_8O_4S$: 618,3.

Способ удаления Boc-защиты; В μW реактор μW загружали трет-бутил (2-((N-бензил-2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)этил)сульфонамидо)этил)карбамат (101 мг, 0,162 ммоль, 1 экв.), метанол (2,5 мл, 0,07M) и TFA ((102 мкл, 1,312 ммоль, 8,1 экв.), Смесь гомогенизировали путем перемешивания и подвергали реакции при микроволновом облучении при 120°C в течение

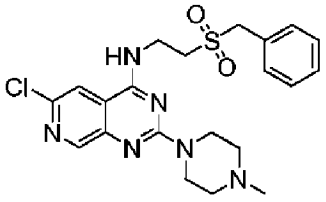
45 мин (энергетическая мощность: 50 Вт). Ход реакции подтверждали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH, 85:15%об./об.). Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 69 мг; Выход: 80%; Чистота: 97,6% (СВЭЖХ-В); mp: 158,0-162,0 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,34 (т, NH), 7,31-7,26 (м, 5H), 4,38 (с, 2H), 4,06 (дд, 2H), 3,92 (т, 4H), 3,41 (дд, 2H), 3,37 (т, 2H), 2,82 (т, 2H), 2,48 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 519,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{23}H_{31}ClN_8O_2S$: 518,2.

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



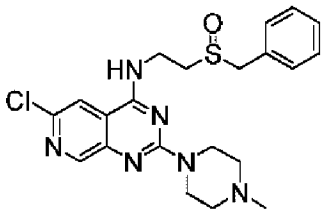
RXH: 2-(фенилсульфонил)этан-1-амин гидрохлорид, 258,7 мг; t: 18 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 85:15%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,279 г; Выход: 62,0%; Чистота: 99,4% (СВЭЖХ-В); mp: 141,5-151,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,61 (с, 1H), 7,95 (д, 2H), 7,78-7,50 (м, 4H), 6,40 (т, NH), 4,07 (дд, 2H), 3,87 (т, 4H), 3,51 (дд, 2H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 447,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{23}ClN_6O_2S$: 446,1.

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



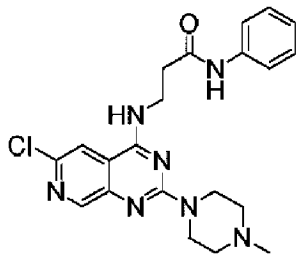
RXH: 2-(бензилсульфонил)этан-1-амин, 220,0 мг; t: 23 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде а белое твердое вещество; масса: 0,315 г; Выход: 67,7%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); mp: 217,9-221,1 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,63 (с, 1H), 7,38-7,35 (м, 5H), 7,25 (с, 1H), 6,30 (т, NH), 4,33 (с, 2H), 4,06 (дд, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,26 (дд, 2H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 461,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{25}ClN_6O_2S$: 460,1.

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



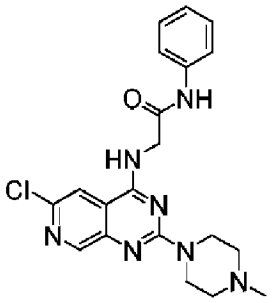
RXH: 2-(бензилсульфинил)этан-1-амин, 202,6 мг; t: 6 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,188 г; Выход: 40,8%; Чистота: 97,6% (СВЭЖХ-В); mp: 200,7-203,2 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,41-7,27 (м, 6H), 7,13 (т, NH), 4,26-4,01 (м, 4H), 3,89 (т, 4H), 3,13-3,02 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,46 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 445,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{25}ClN_6OS$: 444,2.

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



RXH: 3-амино-N-фенилпропанамид, 189,5 мг; t: 2 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,315 г; Выход: 72,7%; Чистота: 98,3% (СВЭЖХ-В); mp: 206,6-210,6 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 90:10%об./об.), δ(ppm): 8,53 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,51 (д, 2H), 7,31 (т, 2H), 7,10 (т, 1H), 4,02-3,88 (м, 6H), 2,79 (т, 2H), 2,56 (т, 4H), 2,39 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 426,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{24}ClN_7O$: 425,2.

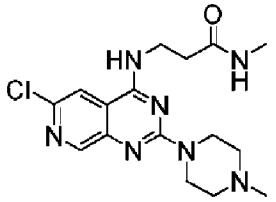
Пример 97: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилацетамид



RXH: 2-амино-N-фенилацетамид гидрохлорид, 166,0 мг; t: 20 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 20 мин. Автоматизированная флэш-

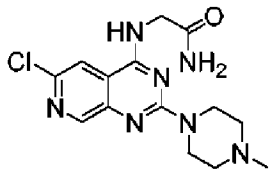
хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества; масса: 0,251 г; Выход: 56,3%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-В); mp: 257,4-268,7 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$:MeOD 90:10%об./об.), δ(ppm): 8,52 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,32 (т, 2H), 7,12 (т, 1H), 4,25 (с, 2H), 3,88 (т, 4H), 2,39 (т, 4H), 2,27 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 412,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{22}ClN_7O$: 411,2.

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



RXH: 3-амино-N-метилпропанамид, 107,3 мг; t: 16,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде бледно-коричневого твердого вещества; масса: 0,295 г; Выход: 79,0%; Чистота: 97,4% (СВЭЖХ-А); mp: 227,6-235,3 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,43 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 3,90 (т, 4H), 3,81 (т, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,56 (т, 2H), 2,50 (т, 4H), 2,33 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 364,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{22}ClN_7O$: 363,2.

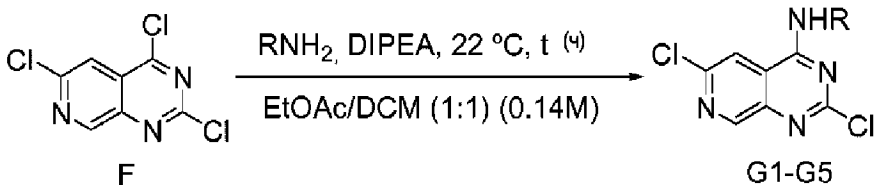
Пример 99: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)ацетамид



RXH: 2-аминоацетамид, 79,4 мг; t: 16,5 ч; **R^3R^2NH:** 1-метилпиперазин, 0,88 мл, 7,8 ммоль, 7,8 экв.; t: 30 мин. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,069 г; Выход: 20,3%; Чистота: 98,6% (СВЭЖХ-А); mp: 237,1-241,8 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,52 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,47 (с, 2H(NH_2)), 4,11 (с, 2H), 3,88 (т, 4H), 3,35 (с, NH), 2,47 (т, 4H), 2,31 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 336,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{14}H_{18}ClN_7O$: 335,1.

Стадия 8: Синтез промежуточных соединений G

Общий способ синтеза B:

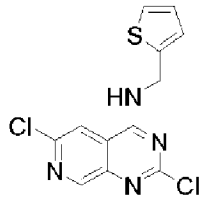


F G1-G5

2,4,6-Трихлорпиридо[3,4-d]пиримидин (промежуточное соединение F) (936 мг, 4 ммоль, 1 экв.) суспендировали в смеси растворителей [EtOAc:DCM (1:1), 28 мл. 0,14 М] в круглодонной колбе с мешалкой в атмосфере Ar. Затем, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,04 мл, 2,9 ммоль, 2,9 экв.), смесь гомогенизировали перемешиванием в течение 5 мин. Добавляли соответствующий амин (**RNH_2**) (4,1 ммоль, 1,025 экв.) и полученную смесь перемешивали при 22ºC до полного превращения промежуточного соединения F (5-20 ч). Реакцию контролировали с помощью ТСХ (гептан:EtOAc). Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой (3×50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением желто-коричневого масла, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (гептан:EtOAc:DCM) с получением соответствующего промежуточного соединения (G1-G5).

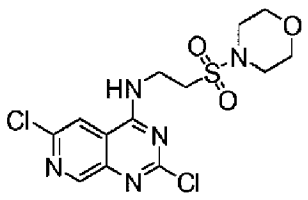
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза B, описанным выше для промежуточных соединений **G:**

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



RNH_2: Тиофен-2-илметанамин, 0,43 мл; t: 15 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 80:10:10%об./об.) дала промежуточное соединение G1 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,06 г; Выход: 85%; Чистота: 99,6% (СВЭЖХ-В); mp: 168,7-172,3 ºC; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,98 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,30 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 7,00 (дд, 1H), 6,36 (т, NH), 5,04 (д, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 311,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{12}H_8Cl_2N_4S$: 310,0.

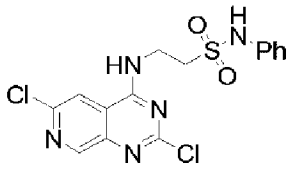
Промежуточное соединение G2: 2,6-дихлор-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RNH_2: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 881,3 мг; t: 12 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM , элюирование продукта 40:30:30%об./об.) дала промежуточное соединение G2 в виде желтого твердого вещества; масса: 1,22 г; Выход: 77%; Чистота: 99,2% (СВЭЖХ-В); mp: 236,7-240,4 ºC; ^{1}H-ЯМР

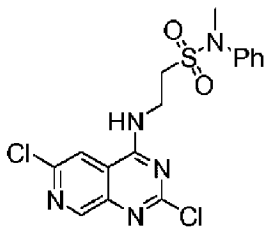
(MeOH), δ(ppm): 8,74 (c, 1H), 7,96 (c, 1H), 4,04 (т, 2H), 3,76 (т, 4H), 3,43 (т, 2H), 3,32 (т, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 392,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{13}H_{15}Cl_2N_5O_3S$: 391,0.

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



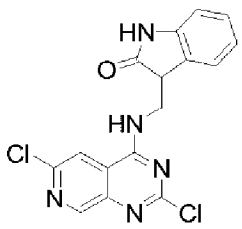
RNH_2: 2-амино-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 881,30 мг; t: 12 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 70:15:15%об./об.) дала промежуточное соединение G3 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,67 г; Выход: 93%; Чистота: 88,6% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,80 (c, 1H), 7,99 (c, 1H), 7,21-7,18 (м, 5H), 7,04 (т, NH), 4,04 (т, 2H), 3,57 (т, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 311,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{15}H_{13}Cl_2N_5O_2S$: 397,0.

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



RNH_2: 2-амино-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид гидрохлорид, 1,144 г; t: 10 ч; Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc:DCM , элюирование продукта 70:15:15%об./об.) дала промежуточное соединение G4 в виде бледно-желтого твердого вещества; масса: 1,53 г; Выход: 90%; Чистота: 97,3% (СВЭЖХ-В); mp: 184,3-203,4 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,91 (c, 1H), 7,84 (c, 1H), 7,46-7,36 (м, 5H), 7,29 (т, NH), 4,03 (т, 2H), 3,46 (т, 2H), 3,39 (c, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 412,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{15}Cl_2N_5O_2S$: 411,0.

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

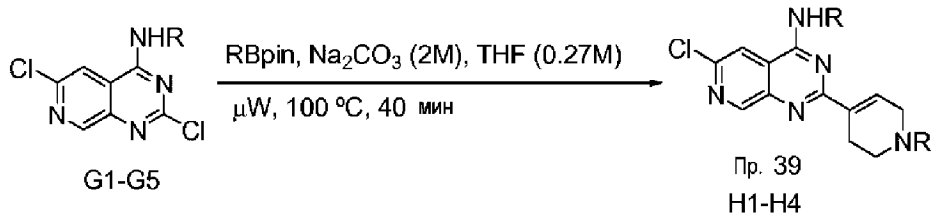


RNH_2: 3-(аминометил)индолин-2-он гидрохлорид, 800 мг; t: 20 h. Автоматизированная флэш-хроматография (Гептан:EtOAc:DCM, элюирование продукта 60:20:20%об./об.) дала промежуточное соединение G5 в виде желтого твердого вещества;

масса: 0,553 г; Выход: 37%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-В); mp: 202,2-206,8 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,82 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), 7,22 (т, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,91 (т, 1H), 4,11 (дд, 2H), 3,97 (т, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 360,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{11}Cl_2N_5O$: 359,0.

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

Общий способ синтеза C:



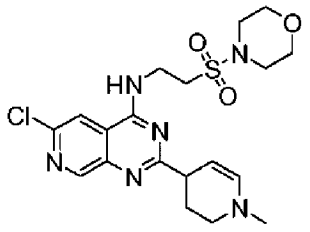
G1-G5

Пр. 39
H1-H4

Соответствующее промежуточное соединение G (1 ммоль, 1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (29,2 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и соответствующий пинаколовый эфир бороновой кислоты (RBpin, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) загружали в высушенный в сушильном шкафу μW реактор. μW реактор герметично закрывали перегородкой и продували атмосферой Ar (3 цикла Ar/вакуум). Добавляли безвод. THF (1,9 мл, 0,27M) и смесь перемешивали до полного растворения. Добавляли раствор Na_2CO_3 (2M, 0,75 мл, 3 экв.) и реакционную смесь подвергали реакции при микроволновом облучении при 100°C в течение 40 мин (энергетическая мощность: 150 Вт). Полную конверсию промежуточного соединения G подтверждали с помощью мониторинга ТСХ (гептан:EtOAc). Неочищенную смесь переносили в делительную воронку, добавляя EtOAc (70 мл). Органическую фазу промывали водой (3×30 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали через слой Celite® на фильтровальной пластине. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которую очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии с получением соответствующего промежуточного соединения H1-H4 или соединения из примера 39.

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

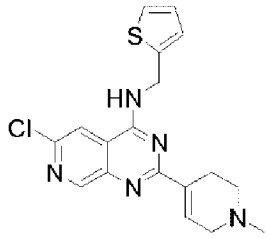
Пример 39: 6-хлор-2-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(2-(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Промежуточное соединение G2: 394 мг; **RBpin**: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 250,4 мг. Обработка неочищенной смеси дала смесь двух соединений: ожидаемого продукта перекрестного сочетания (6-хлор-2-(1-метил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-N-(2-

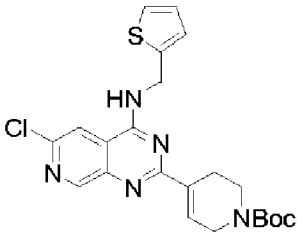
(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин) и указанного в заголовке соединения, полученного в результате изомеризации исходного соединения. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc/DCM/MeOH, указанное в заголовке соединение элюировали 40:40:20%об./об.) привела к выделению указанного в заголовке соединения в качестве основного продукта, загрязненного побочным продуктом перекрестного сочетания (7,7%); масса: 0,417 г; Выход: 50%; Чистота: 90,1% (СВЭЖХ-В); желтое твердое вещество; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,84 (с, 1H), 6,16 (т, 1H), 6,03-5,93 (м, 1H), 5,41 (д, 1H), 4,94 (д, 1H), 4,88 (т, 2H), 4,16 (т, 4H), 4,15 (т, 2H), 3,62-3,56 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,34 (дд, 4H), 2,86-2,71 (м, 1H), 2,31 (дт, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 454,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{25}ClN_6O_3S$: 453,0.

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



Промежуточное соединение G1: 311 мг; **RBpin**: 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин, 250,4 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала промежуточное соединение H1 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,126 г; Выход: 30%; Чистота: 89,1% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,90 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,04-7,36 (м, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,97 (дд, 1H), 5,04 (д, 2H), 3,35-3,28 (м, 2H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 2H), 2,47 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 372,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{18}ClN_5S$: 371,1.

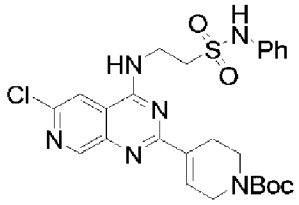
Промежуточное соединение H2: *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.



Промежуточное соединение G1: 311 мг; **RBpin**: пинаколовый эфир N-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 78:22%об./об.) дала промежуточное соединение H2 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,185 г; Выход: 79%; Чистота: 97,8% (СВЭЖХ-В); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,00 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,35 шир.с, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,21 (т, NH), 5,03 (д, 2H), 4,21 (дд, 2H), 3,66 (т, 2H), 2,82 (шир.т, 2H), 1,50 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 458,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для

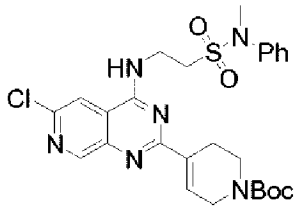
$C_{22}H_{24}ClN_5O_2S$: 457,1.

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



Промежуточное соединение G3: 448 мг; **RBpin**: пинаколовый эфир N-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 65:35%об./об.) дала промежуточное соединение H3 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,465 г; Выход: 83%; Чистота: 97,3% (СВЭЖХ-B); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,87 (с, 1H), 7,56 шир.с, 1H), 7,44 шир.с, 1H), 7,33-7,12 (м, 5H), 6,82 (т, NH), 4,14 (шир.т, 4H), 3,61 (шир.т, 4H), 2,70 (шир.т, 2H), 1,50 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 545,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{25}H_{29}ClN_6O_4S$: 544,2.

Промежуточное соединение H4: *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((2-(N-метил-N-фенилсульфамоил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат.

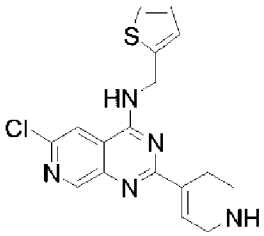


Промежуточное соединение G4: 422 мг; **RBpin**: пинаколовый эфир N-Boc-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-бороновой кислоты, 174 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала промежуточное соединение H4 в виде желтого твердого вещества; масса: 0,442 г; Выход: 79%; Чистота: 99,9% (СВЭЖХ-A); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,93 (с, 1H), 7,65 7,64-7,09 (м, 6H), 4,17-4,09 (м, 4H), 3,63 (т, 2H), 3,47 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 2,81-2,67 (м, 2H), 1,51 (с, 9H);LR-MS (ESI+): m/z= 559,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{26}H_{31}ClN_6O_4S$: 558,2.

Стадия 10: Синтез примеров 40-41:

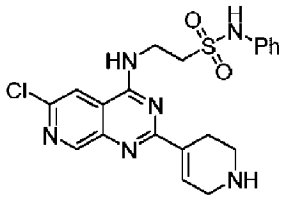
Следующие соединения получали после способа удаления Boc-защиты, описанного выше для примеров 1-38:

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



Промежуточное соединение H2: (233 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); MeOH (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 17 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 186 мг; Выход: 99%; Чистота: 94,9% (СВЭЖХ-В), mp: 248 °C (расщепление); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,90 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,43 шир.с, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,07 (дд, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,99 (д, 2H), 3,61 (дд, 2H), 3,09 (т, 2H), 2,76-2,68 (м, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 359,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{16}ClN_5S$: 358,0.

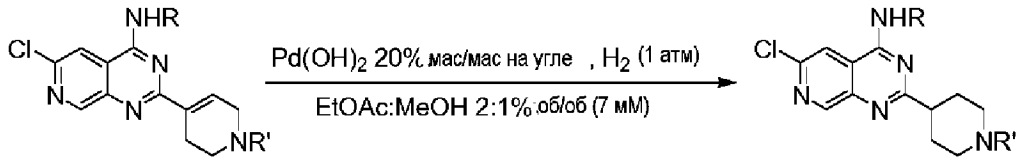
Пример 41: 2-((6-хлор-2-(1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид.



Промежуточное соединение H3: (279,7 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.); MeOH (5 мл, 0,1M); конц. HCl (0,15 мл, 1,5 ммоль, 3 экв.), t: 17 ч. Обработка реакционной смеси давала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 239 мг; Выход: 98%; Чистота: 91,0% (СВЭЖХ-А), mp: 243,0-247,3 °C; ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 9,21 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,33-7,20 (м, 5H), 7,13-7,06 (м, 1H), 4,26 (т, 2H), 4,11 (дд, 2H), 3,68 (т, 2H), 3,54 (т, 2H), 3,04-2,96 (м, 2H); LR-MS (ESI+): m/z= 445,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{21}ClN_6O_2S$: 444,1.

Стадия 11: Синтез примеров 42-45:

Общий способ восстановления:



Пр. 39
H1-H4

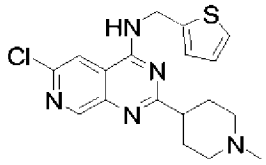
Пр. 42-45

В высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе на 250 мл соответствующее соединение (пример 39 или промежуточное соединение H1-H4) (0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси растворителей [EtOAc (46 мл) и MeOH (23 мл, качество ВЭЖХ)] в атмосфере Ar. Добавляли $Pd(OH)_2$ 20%масс./масс. на угле (70,8 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и выполняли три цикла H_2/вакуум для удаления остаточных газов из растворителей. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в атмосфере H_2. Реакцию

контролировали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH) до достижения полной конверсии. Неочищенную реакционную смесь фильтровали через слой Celite® на фильтровальной пластине и растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии, получая соответствующие соединения (Примеры 42-45).

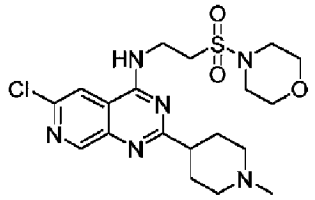
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом восстановления, описанным выше для примеров 42-45:

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



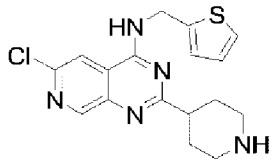
Промежуточное соединение H1: 208 мг. Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода:MeOH, элюирование продукта 20:80%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,132 г; Выход: 65%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,00 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,02 (т, NH), 5,04 (д, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H), 2,87-2,74 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,17-1,98 (м, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 374,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{20}ClN_5S$: 373,1.

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



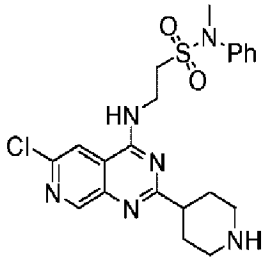
Пример 39: 252 мг. Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода:MeOH, элюирование продукта 60:40%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,414 г; Выход: 55%; Чистота: 60,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,91 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 4,65 (т, 2H), 4,13 (т, 4H), 3,77 (т, 2H), 3,32 (дд, 4H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,86-2,73 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 6H), 2,43 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 455,0 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{27}ClN_6O_3S$: 454,1.

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



Промежуточное соединение H2: 189 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование 89:11%об./об.) дала *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 205 мг; Выход: 74%; Чистота: 82,9% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,00 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (дд, 1H), 6,99 (дд, 1H), 6,19 (т, 1H), 5,04 (д, 2H), 4,22 (дд, 2H), 3,66 (т, 1H), 3,05-2,76 (м, 3H), 2,10-1,84 (м, 3H), 1,48 (с, 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 460,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{22}H_{26}ClN_5O_2S$: 459,1. Это соединение (205 мг, 0,37 ммоль) подвергали реакции согласно способу удаления Boc-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 92 мг; Выход: 69%; Чистота: 100% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,92 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,28 (дд, 1H), 7,13 (дд, 1H), 6,92 (дд, 1H), 5,12 (д, 2H), 3,59-3,40 (м, 4H), 3,31-3,09 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 1H); LR-MS (ESI+): m/z= 360,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{18}ClN_5S$: 359,1

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



Промежуточное соединение H4: 280 мг. Автоматизированная флэш-хроматография (гептан:EtOAc, элюирование продукта 10:90%об./об.) дала *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((2-(N-метил-N-фенилсульфамоил)этил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 238 мг; Выход: 85%; Чистота: 99,0% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,96 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,38-7,24 (м, 5H), 4,27-4,04 (м, 4H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 2,96-2,65 (м, 4H), 2,00-1,63 (м, 4H), 1,47 (с, 9H); Это соединение (238 мг, 0,43 ммоль) подвергали реакции согласно способу удаления Boc-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 152 мг; Выход: 75%; Чистота: 97,7% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 9,14 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,57-7,17 (м, 5H), 4,37-4,16 (м, 2H), 3,76-3,58 (м, 1H), 3,62 (т, 2H), 3,51 (т, 2H), 3,39 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 2H), 2,54-2,10 (м, 4H); LR-MS (ESI+): m/z= 461,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{25}ClN_6O_2S$: 460,1.

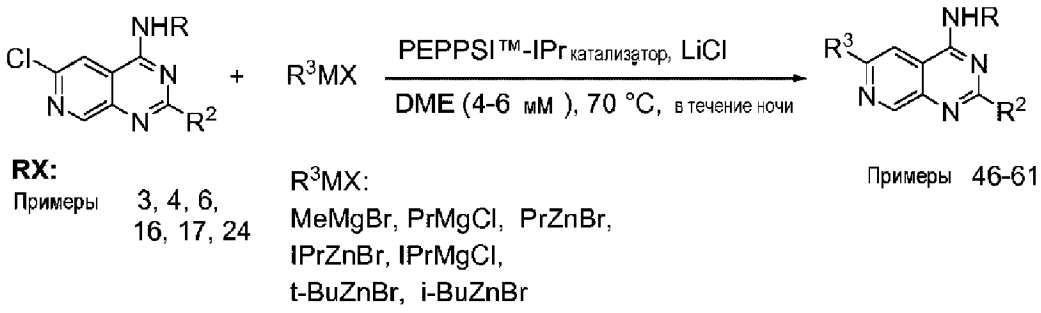
Стадия 12: Синтез примеров 46-61

Общий способ синтеза D

Общий способ дегалогенирования, описанный в настоящем изобретении, адаптировали из способов, извлеченных из протоколов, описанных на следующих веб-сайтах - PEPPSI ™ CATALYST: Веб-сайт: www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/ docs/Aldrich/Bulletin/al_peppsi_activation_guide.pdf (загруженных в 2018/07/20)

- PEPPSI™ activation guide: Веб-сайт:

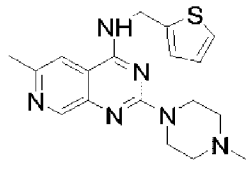
https://www.sigmaaldrich.com/content/dam/sigma-aldrich/docs/Aldrich/Bulletin/al_peppsi_activation_guide.pdf



В высушенный в сушильном шкафу сосуд Шленка загружали мешалку, PEPPSI™-IPr (7 мг, 2 моль%) и LiCl (69 мг, 1,6 ммоль, 3,2 экв.) в атмосфере Ar и герметично закрывали перегородкой. Добавляли DME (0,8 мл, свеже высушенный над молекулярными ситами 4Å, активированный в сушильном шкафу сосуде Шленка, нагревание при 650°C в вакууме (<1 мм рт. Ст.) непосредственно перед использованием) и суспензию перемешивали до растворения PEPPSI-IPr. По истечении этого времени добавляли галоидорганическое соединение (**RX**, 0,5 ммоль, 1 экв.) и смесь перемешивали до полного растворения RX. В некоторых случаях для растворения RX необходимо было добавление дополнительного DME 0,2-0,4 мл. После получения гомогенного раствора металлорганическое соединение (**R^3MX**, 0,8 ммоль, 1,6 экв.) добавляли по каплям через шприц в атмосфере Ar. Реакционная смесь приобрела оранжево-коричневый цвет, что указывало на эффективную активацию катализатора. Перегородку заменяли стеклянным краном с завинчивающейся крышкой в атмосфере Ar и перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали остыть до 22°C и добавляли 10 мл насыщенного раствора NH_4Cl. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 мин, чтобы погасить непрореагировавшие металлоорганические (**R^3MX**) частицы. Смесь переносили в делительную воронку с 80 мл EtOAc и 20 мл насыщенного раствора NH_4Cl. Фазы разделяли и органическую фазу промывали водой (2×20 мл) и насыщенным раствором NaCl (1×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и и отфильтровывали через слой Celite®. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, получая желтое масло, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-колонки (EtOAc:MeOH), получая соответствующий продукт (примеры 46-61).

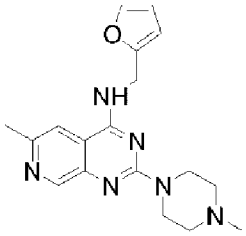
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом синтеза D, описанным выше, для примеров 46-61:

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



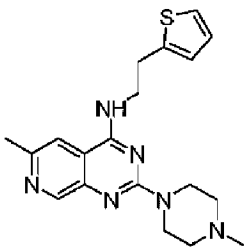
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг; **R^3MX:** метилмагний бромид (3M в Et_2O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 93:7%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,104 г; Выход: 56%; Чистота: 96,7% (СВЭЖХ-А), желтое твердое вещество; mp: 214,0-217,0 °C ; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,80 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,36 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 3,97 (т, 4H), 2,51 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 355,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{22}N_6S$: 354,1.

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



RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Пример 4), 179 мг; **R^3MX:** метилмагний бромид (3M в Et_2O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,080 г; Выход: 45%; Чистота: 92,5% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,80 (с, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,011 (с, 1H), 6,36 (дд, 1H), 6,31 (дд, 1H), 5,97 (т, NH), 4,77 (д, 2H), 3,95 (т, 4H), 3,42 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 339,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{16}H_{22}N_6O$: 338,1.

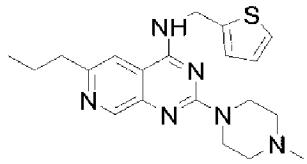
Пример 48: 6-метил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4- d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Пример 6), 194 мг; **R^3MX:** метилмагний бромид (3M в Et_2O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,161 г; Выход: 82%; Чистота: 97,2% (СВЭЖХ-А), желтое твердое вещество; mp: 171,1-176,6 °C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,80 (с, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 5,92 (дд, NH), 3,95 (т, 4H), 3,86 (дд, 2H),

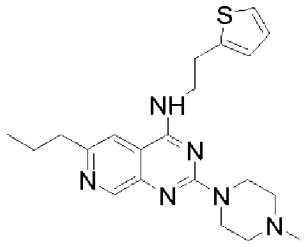
3,23 (т, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{19}H_{24}N_6S$: 368,1.

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



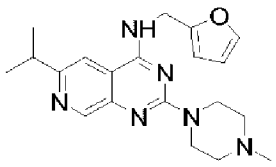
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 3), 187 мг; **R^3MX:** н-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,185 г; Выход: 97%; Чистота: 95,1% (СВЭЖХ-А); mp: 54,4-62,3°C; ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,83 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,17 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,99 (т, 4H), 2,75 (т, 2H), 2,54 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,79-1,66 (м, 2H), 0,92 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 383,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{26}N_6S$: 382,2.

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



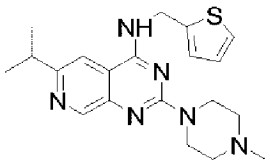
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 6), 194 мг; **R^3MX:** н-пропилмагний хлорид (2M в Et_2O), 0,4 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,023 г; Выход: 12%; Чистота: 95,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,83 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,78 (т, NH), 3,96 (т, 4H), 3,87 (дд, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,77 (т, 2H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,79-1,71 (м, 2H), 0,95 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 397,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{28}N_6S$: 396,2.

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



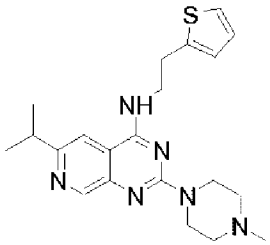
RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг; **R^3MX:** *изо*-пропилцинк хлорид (1M в MeTHF), 0,8 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 97:3%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,030 г; Выход: 13%; Чистота: 95,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,85 (с, 1H), 7,41 (дд, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,37 (дд, 1H), 6,33 (дд, 1H), 5,83 (т, NH), 4,79 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 3,09 (септ, 1H), 2,51 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,32 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 367,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{26}N_6O$: 366,2.

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



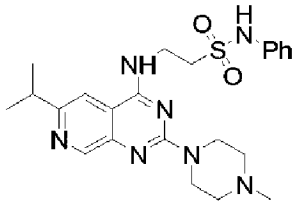
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (Пример 3), 187 мг; **R^3MX:** изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 0,177 г; Выход: 93%; Чистота: 96,4% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,84 (с, 1H), 7,22 (дд, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,04 (д, 1H), 6,95 (дд, 1H), 6,47 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,05 (септ, 1H), 2,50 (т, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,27 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 383,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{20}H_{26}N_6S$: 382,2.

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



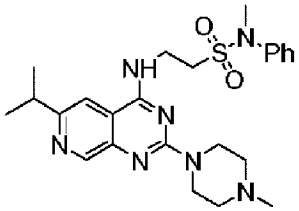
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(2-(тиофен-2-ил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 6), 194 мг; **R^3MX:** изо-пропилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,164 г; Выход: 79%; Чистота: 95,0% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,83 (с, 1H), 7,18 (дд, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,86 (д, 1H), 6,36 (т, NH), 3,97 (т, 4H), 3,85 (дд, 2H), 3,06 (септ, 1H), 2,53 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,28 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 397,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{28}N_6S$: 396,2.

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



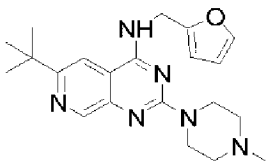
RX: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-фенилэтан-1-сульфонамид (Пример 16), 231 мг; **R^3MX:** изо-пропилцинк бромид (0,5М в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,131 г; Выход: 68%; Чистота: 95,7% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,79 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,21-7,07 (м, 5H), 6,74 (т, NH), 4,03 (дд, 2H), 3,84 (т, 4H), 3,54 (т, 2H), 3,05 (септ, 1H), 2,49 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 1,27 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 470,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{23}H_{31}N_7O_2S$: 469,2.

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



RX: 2-((6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)-N-метил-N-фенилэтан-1-сульфонамид (Пример 17), 238 мг; **R^3MX:** изо-пропилцинк бромид (0,5М в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 95:5%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,0616 г; Выход: 57%; Чистота: 95,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,84 (с, 1H), 7,37-7,35 (м, 5H), 7,01 (с, 1H), 6,27 (т, NH), 4,09 (дд, 2H), 3,90 (т, 4H), 3,39 (т, 2H), 3,36 (с, 3H), 3,10 (септ, 1H), 2,50 (т, 4H), 2,37 (с, 3H), 1,32 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 484,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{24}H_{33}N_7O_2S$: 483,2.

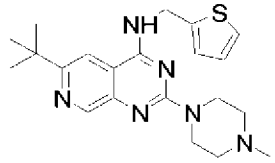
Пример 56: 6-(*трет*-бутил)-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-N-(фуран-2-илметил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (пример 4), 179 мг; **R^3MX:** трет-бутилцинк бромид (0,5М в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,036 г; Выход: 16%; Чистота: 85,5% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,14 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,12 (д, 1H), 6,35 (дд, 1H), 6,30 (дд, 1H), 5,79 (т, NH),

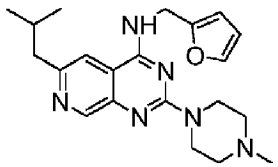
4,76 (д, 2H), 3,96 (т, 4H), 2,50 (т, 4H), 2,36 (с, 3H), 1,61 (с 9H); LR-MS (ESI+): m/z= 381,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{28}N_6O$: 380,2.

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



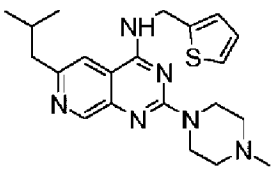
RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (**Пример** 3), 187 мг; **R^3MX:** трет-бутилцинк бромид (0,5M in THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта EtOAc 100%об./об.) дала указанное в заголовке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

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



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

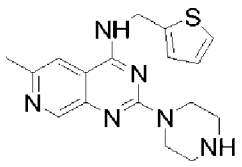
Пример 59: 6-изобутил-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



RX: 6-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин (**Пример** 3), 187 мг; **R^3MX:** *изо*-бутилцинк бромид (0,5M в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH,

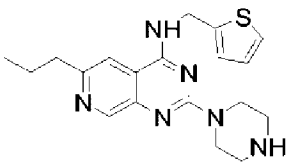
элюирование продукта 95:05%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого масла; масса: 0,0198 г; Выход: 9%; Чистота: 88,1% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,85 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,01-6,98 (м, 2H), 5,84 (т, NH), 4,97 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 2,65 (д, 2H), 2,50 (т, 4H), 2,35 (с, 3H), 2,17-2,06 (м, 1H), 0,91 (д, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 397,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{21}H_{28}N_6S$: 396,2.

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



Соединение получали взаимодействием 6-хлор-2-(пиперазин-1-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (пример 24) (0,414 г, 1 ммоль, 1 экв.) с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (241 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в трет-бутаноле (0,7 мл, 0,7М) при 50°С в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывали горячей водой (6×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества; масса: 0,404 г; Выход: 78%; Чистота: 89% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт использовали без дополнительной очистки в качестве реагента RX в общем способе синтеза D; **RX**: *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат, 231 мг; **R^3MX:** метилмагний бромид (3М в Et_2O), 0,27 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Обработка реакционной смеси дала *трет*-бутил 4-(6-метил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат с высокой чистотой 87% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт без дополнительной очистки подвергали реакции в соответствии со способом удаления Boc-защиты, описанным выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 0,148 г; Выход: 82,0%; Чистота: 88,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,62 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,26 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 6,96 (дд, 1H), 4,93 (д, 2H), 4,0 (т, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,57 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 341,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{20}N_6S$: 340,2.

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



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

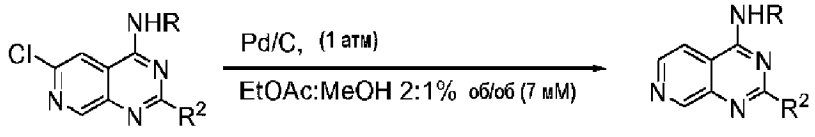
илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (пример 24) (0,414 г, 1 ммоль, 1 экв.) ди-трет-бутилдикарбоната (241 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) в трет-бутаноле (0,7 мл, 0,7М) при 50°С в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли 50 мл дихлорметана и органическую фазу промывали горячей водой (6×20 мл). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества; масса: 0,329 г; Выход: 65%; Чистота: 91% (СВЭЖХ-А). Полученный таким образом продукт использовали без дополнительной очистки в качестве реагента RX в общем способе синтеза D; **RX**: *трет*-бутил 4-(6-хлор-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат, 232 мг; **R^3MX:** н-пропилцинк бромид (0,5М в THF), 1,6 мл, 0,8 ммоль, 1,6 экв.; Автоматизированная флэш-хроматография (элюирование продукта EtOAc с 100%об./об.) давала *трет*-бутил 4-(6-пропил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат в виде желтого твердого вещества; масса: 0,087 г; Выход: 36%; Чистота: 96,3% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,84 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,13 (т, NH), 4,96 (д, 2H), 3,93 (т, 4H), 3,52 (т, 4H), 2,76 (т, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,50 (с, 9H), 0,93 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 469,3 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{24}H_{32}N_6O_2S$: 468,2.

Трет-бутил 4-(6-пропил-4-((тиофен-2-илметил)амино)пиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат (87 мг, 0,18 ммоль) подвергали реакции согласно способу удаления Boc-защиты, описанному выше для примеров 1-38, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества; масса: 0,068 г; Выход: 95,0%; Чистота: 91,5% (СВЭЖХ-А); mp: 70,1-81,6°C; 1H-ЯМР (MeOD), δ(ppm): 8,64 (д, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,25 (ддд, 1H), 7,08 (дд, 1H), 6,94 (дд, 1H), 4,92 (д, 2H), 3,92 (т, 4H), 2,89 (т, 4H), 2,78 (т, 2H), 1,83-1,71 (м, 2H), 0,98 (т, 3H); 1H-ЯМР (CDCl3), δ(ppm): 8,83 (с, 1H), 7,25 (т, 1H), 7,08 (с, 1H), 7,07 (д, 1H), 6,97 (т, 1H), 6,10 (т, NH), 4,95 (д, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,01 (т, 4H), 2,76 (т, 2H), 2,50 (т, NH), 1,80-1,68 (м, 2H), 0,93 (т, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 369,1 Да [M+H]+, рассч. для $C_{19}H_{24}N_6S$: 368,2.

Стадия 13: Синтез примеров 62-67:

Общий способ дегалогенирования:

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



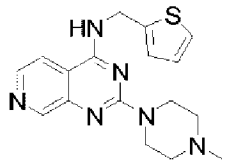
Пр. 3, 4, 6, 18, 42, 43 Пр. 62-67

В высушенной в сушильном шкафу круглодонной колбе на 250 мл соответствующее соединение (Пример 3, 4, 6, 18, 42 или 43) (0,5 ммоль, 1 экв.) растворяли в смеси растворителей [EtOAc (46 мл) и MeOH (23 мл, качество ВЭЖХ)] в атмосфере Ar.

Добавляли Pd/C 10%масс./масс. (26 мг, 0,025 ммоль, 0,05 экв.) и выполняли три цикла H_2/вакуум для удаления остаточных газов из растворителей. Реакционную смесь перемешивали при 22°C в атмосфере H_2. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ (EtOAc:MeOH 90:10%об./об.). Когда достигалась полная конверсия (1-3 дня), реакционную смесь фильтровали через подушку из Celite® на фильтровальной пластине и растворители удаляли при пониженном давлении, получая желтое масло, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (EtOAc:MeOH) с получением примеров (62-67).

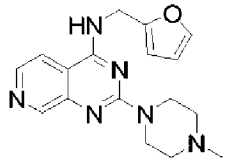
Следующие соединения получали в соответствии с общим способом дегалогенирования, описанным выше, для примеров 62-67:

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



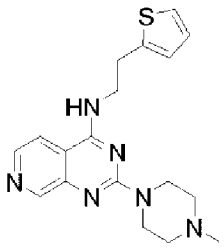
Пример 3 (187 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 113 мг; Выход: 60%; Чистота: 90,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,86 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 7,26 (д, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,06 (д, 1H), 6,97 (дд, 1H), 6,18 (т, NH), 4,94 (д, 2H), 4,0 (т, 4H), 2,54 (т, 3H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 341,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{20}N_6S$: 340,2.

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



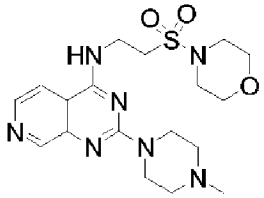
Пример 4 (179 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 129 мг; Выход: 67%; Чистота: 83,9% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,86 (с, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,39 (дд, 1H), 7,29 (т, 1H), 6,34 (дт, 2H), 6,03 (т, NH), 4,78 (д, 2H), 3,99 (т, 4H), 2,53 (т, 4H), 2,38 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 325,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{17}H_{20}N_6O$: 324,1.

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



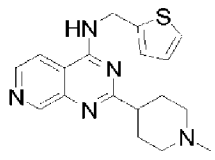
Пример 6 (194 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 90:10%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 111,2 мг; Выход: 62%; Чистота: 98,8% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,86 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,20 (дд, 1H), 7,14 (д, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,87 (дд, 1H), 5,75 (т, NH), 3,98 (т, 4H), 3,88 (кв, 2H), 3,24 (т, 2H), 2,52 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 355,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{22}N_6S$: 354,2.

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



Пример 18 (228 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография (EtOAc:MeOH, элюирование продукта 80:20%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 160 мг; Выход: 72%; Чистота: 94,6% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 8,71 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 7,73 (дд, 1H), 4,04 (дд, 2H), 3,98 (т, 4H), 3,73 (дд, 4H), 3,45 (дд, 2H), 3,27 (дд, 4H), 2,55 (т, 4H), 2,37 (с, 3H); LR-MS (ESI+): m/z= 422,1 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{27}N_7O_3S$: 421,2.

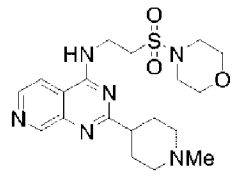
Пример 66: 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(тиофен-2-илметил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



Пример 42 (187 мг, 0,5 ммоль, 1 экв.). Автоматизированная флэш-хроматография с обращенной фазой (вода/MeOH, элюирование продукта 70:30%об./об.) дала указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества; масса: 124 мг; Выход: 68%; Чистота: 93,2% (СВЭЖХ-А); ^{1}H-ЯМР ($CDCl_3$), δ(ppm): 9,21 (с, 1H), 8,55 (д, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,25 (дд, 1H), 7,11 (дд, 1H), 6,98 (дд, 1H), 6,22 (т, NH), 5,05 (д, 2H), 3,26-3,14 (м, 2H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40-2,14 (м, 6H); LR-MS (ESI+): m/z= 340,2 Да $[M+H]^+$, рассч. для $C_{18}H_{20}N_5S$: 339,5.

Пример 67: 2-(1-метилпиперидин-4-ил)-N-(2-

(морфолиносульфонил)этил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин.



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

Биологические анализы

Анализ связывания H_4

Материалы

JNJ7777120, иметит, тиоперамид, гистамин и химические реактивы, такие как трис-HCl и EDTA, поставляли Sigma-Aldrich, VUF10947 синтезировали в учреждениях FAES FARMA (Lamiako-Leioa, Испания), JNJ10191584 приобретали у Tocris Bioscience, мультиэкранные микропланшеты (MSFBN6B50) приобретали у Merck Millipore, сцинтилляционная жидкость (Microscint 20), человеческие H_4 мембраны (ES-393-M400UA) и ^{3}H-гистамин (NET 732) поставлял PerkinElmer.

Способы

Сродство к гистаминовому H4-рецептору определяли с помощью анализа связывания H_4:

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

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

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

- Наконец, на весь микропланшет добавляли сцинтилляционную жидкость

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

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

- В качестве эталонных соединений использовали JNJ7777120, JNJ10191584, иметит, тиоперамид и VUF-10497.

Анализ связывания H_1

Материалы

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

Способы

Сродство к гистаминовому H1-рецептору определяли с помощью анализа связывания H_1:

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

- Для исследований конкуренции клеточные мембраны гомогенизировали в 50 мМ фосфатном буфере (Na_2HPO_4 и KH_2PO_4, смешанные до pH 7,4 при 25°C) и добавляли в микропланшет в концентрации приблизительно 5 мкг/лунку. Суспензии мембран инкубировали с тестируемыми соединениями в течение 15 минут при 25°C, и реакцию связывания инициировали добавлением специфического радиолиганда H_1 [^{3}H] пириламина в конечной концентрации 0,75 нМ (K_D=1,9 нМ; B_{max}=16,1 пмоль/мг белка). Неспецифическое связывание определяли с использованием 10 мкМ немеченого пириламина, и общий инкубационный объем составлял 275 мкл на лунку.

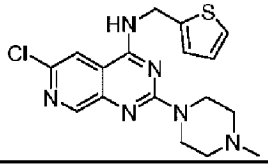
- Инкубацию осуществляли при осторожном перемешивании при 25°C в течение 60 минут и завершали быстрой вакуумной фильтрацией с использованием предварительно пропитанных фильтров (5% поливинилпирролидон). После десяти быстрых промывок холодным промывочным буфером (50 мМ фосфатный буфер) фильтровальные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

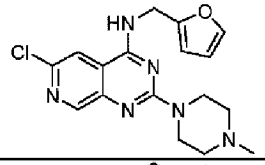
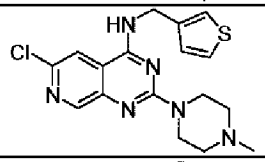
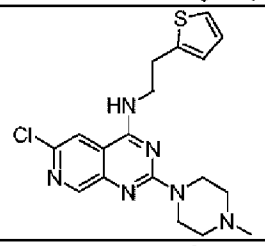
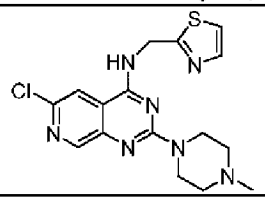
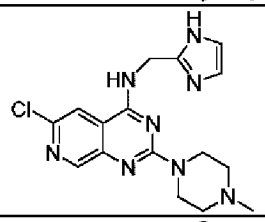
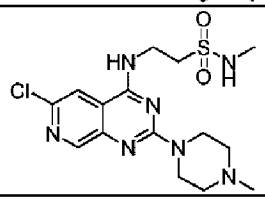
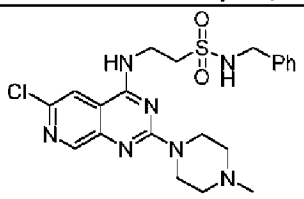
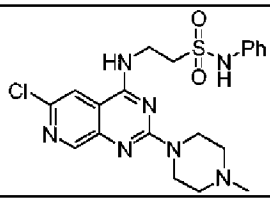
- Наконец, на весь микропланшет добавляли сцинтилляционную жидкость (Microscint 20), для измерения радиоактивности, удерживаемой на фильтрах, с использованием специального сцинтилляционного счетчика (Top Count- NXT). Анализ кривой и значения IC_{50} определяли с помощью программы Grap Pad Prism (GraphPad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

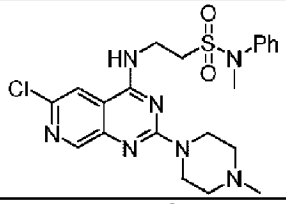
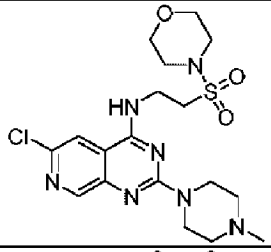
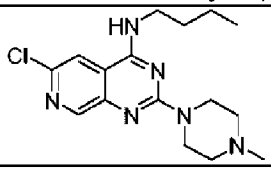
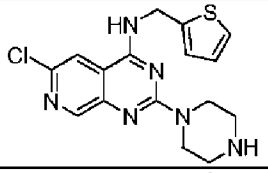
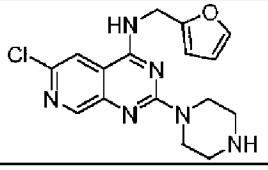
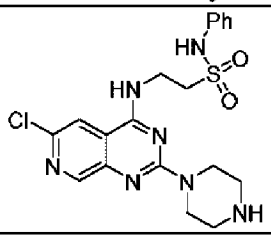
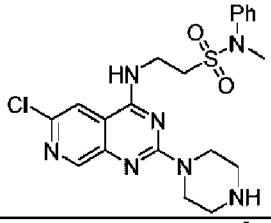
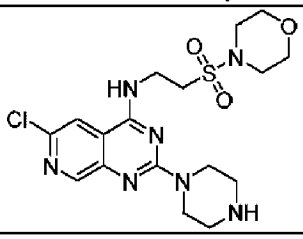
- Тестируемые соединения первоначально оценивали при одной концентрации (1 мкМ), а затем, если наблюдалось значительное смещение (> 40%), строили кривую «концентрация-эффект». Каждую тестовую концентрацию измеряли в трех повторах.

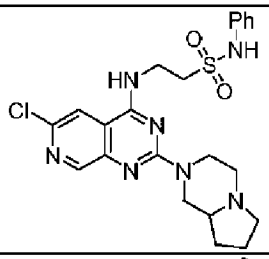
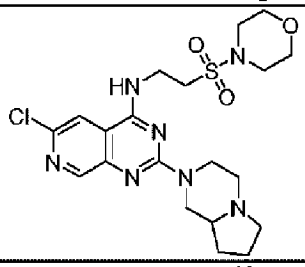
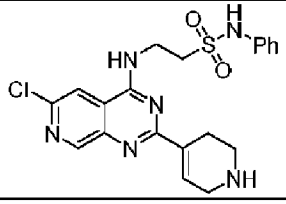
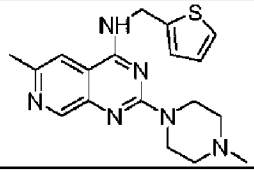
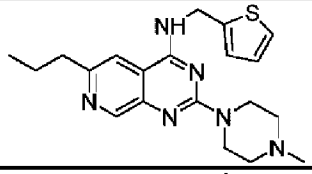
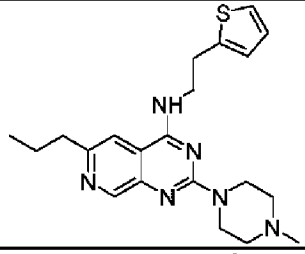
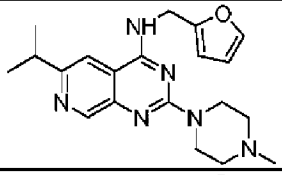
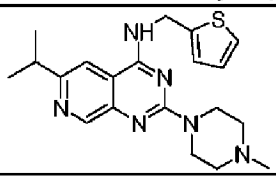
- В качестве эталонных соединений использовали пириламин, цетиризин и биластин.

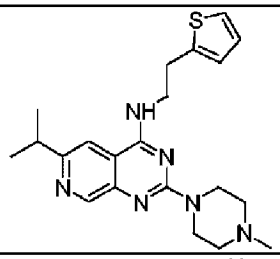
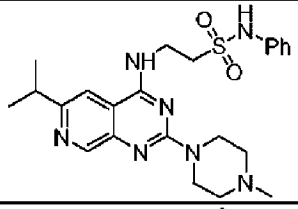
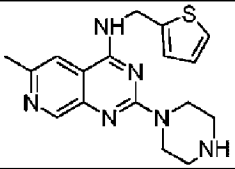
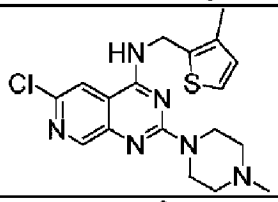
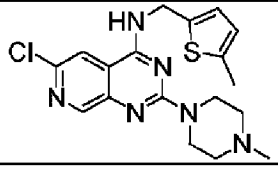
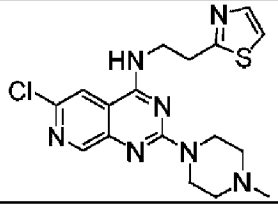
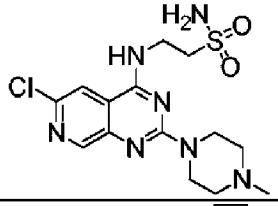
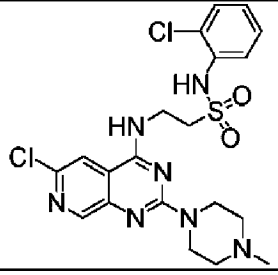
Таблица 1. Сродство к гистаминовому H_4- и H_1-рецептору для соединений по изобретению.

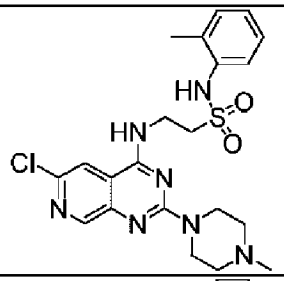
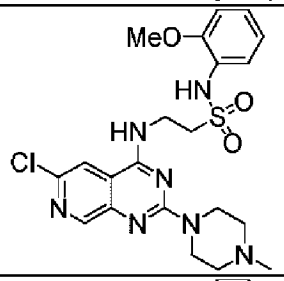
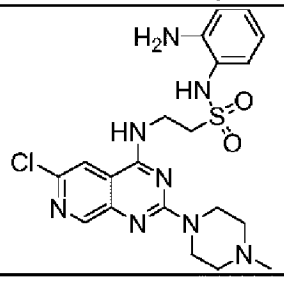
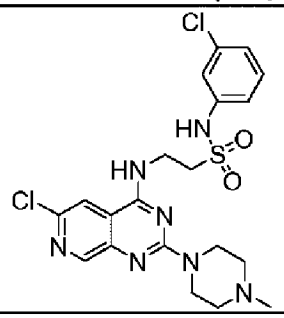
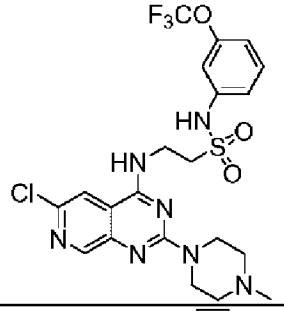
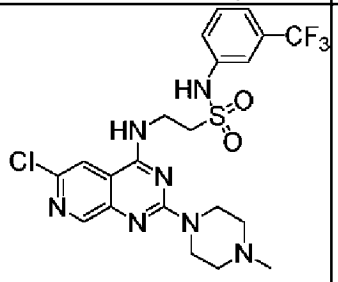
Пример	Структура	КЛАСС АКТИВНОСТИ hH_4R	КЛАСС АКТИВНОСТИ hH_1R
3		A	B

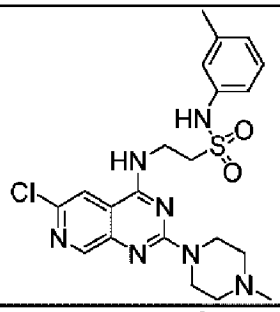
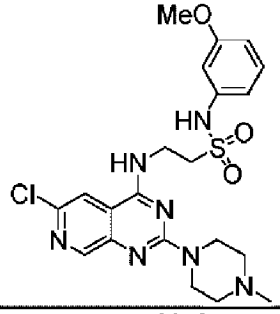
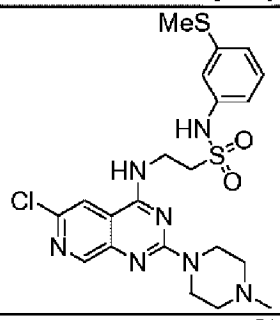
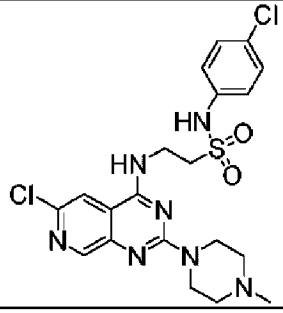
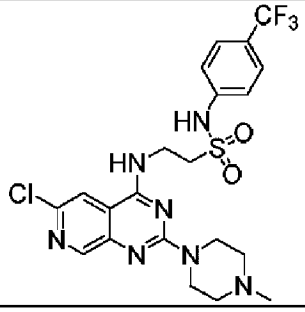
4		A	B
5		B	B
6		B	-
7		B	-
8		B	-
14		A	-
15		A	-
16		A	-

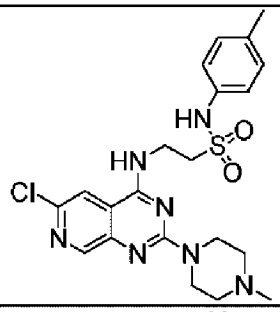
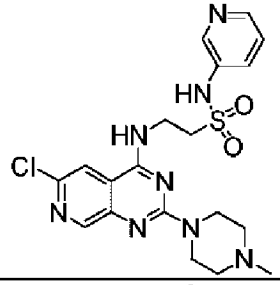
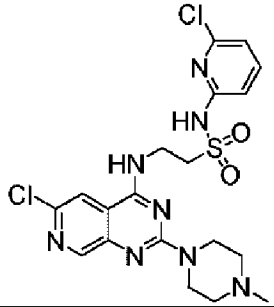
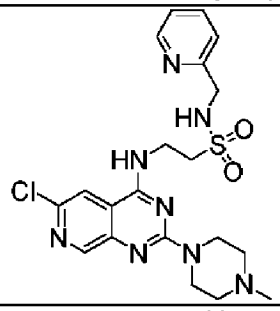
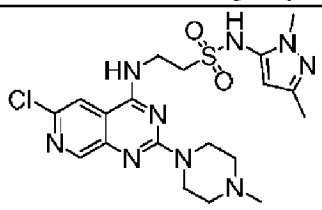
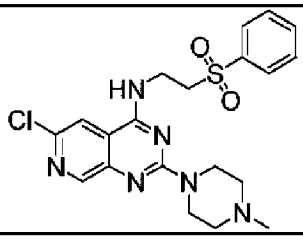
17		A	B
18		A	-
22		B	-
24		A	B
25		B	B
26		A	-
27		A	-
28		A	-

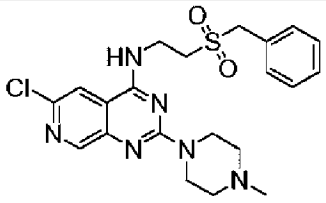
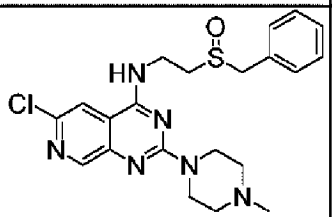
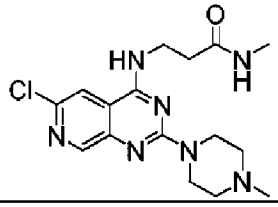
37		A	-
38		A	-
41		A	-
46		B	-
49		B	B
50		B	-
51		B	-
52		A	-

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

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

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

84		A	-
86		A	-
87		B	-
88		A	-
90		B	-
93		A	B

94		A	B
95		A	B
98		B	-

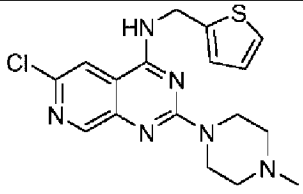
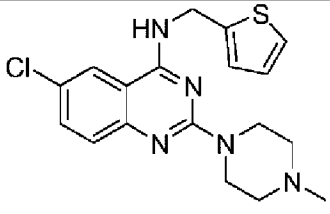
ДИАПАЗОН КЛАССОВ АКТИВНОСТИ:

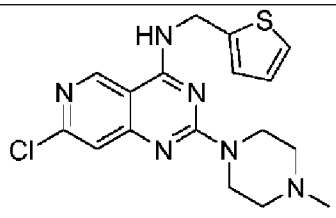
A: Ki <100 нМ

B: Ki <1000 нМ

Наконец, сродство к гистаминовому рецептору H_4 соединения в Примере 3 сравнивали с соответствующим хиназолином 3Q и пиридо[4,3-d]пиримидин изомером 3P путем исследований связывания с рецептором H_4 с использованием того же протокола, который описан выше. Значения Ki, % ингибирования и IC_{50} показаны в таблице 2.

Таблица 2. Сродство к гистаминовому H_4-рецептору для сравнительных соединений

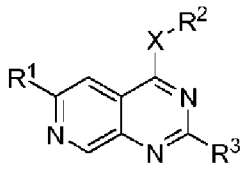
Соединение	**Ki (нМ)**	**% инг.**	**IC_{50} (нМ)**
 Пр. 3	0,75	94	1,74
 3Q	7,6	-	-

 3P	339,8	68	889

Как показано выше, соединения формулы (I) по изобретению обеспечивают улучшенное сродство к человеческому H_4-гистаминовому рецептору по сравнению с соединениями соответствующего хиназолина и изомерных соединений.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I')



(I')

или его соль или сольват,

где

R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

X выбран из -O- и $-NR^6-$, где R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из:

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

. C_{1-6} алкилом,

. необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом,

. необязательно замещенным C_{6-10} арилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, и

. OR^7, где R^7 выбран из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. NR^8R^9, где R^8 и R^9 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

. $CONR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

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

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

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

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

- необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила;

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

- необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила;

R^3 выбран из:

- необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и

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

при условии, что соединение формулы (I) не является (4-фторбензил)-(2-пиперидин-1-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амином; [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином; пиридин-4-илметил-[2-(8-тиазол-2-ил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амином; {2-[8-(морфолин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}пиридин-4-илметил-амином; N^1-(2-морфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-фенилпропан-1,2-диамином; и 2-[(2,6-диморфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)метиламино]этанолом.

2. Соединение по п.1, где необязательно замещенные группы могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2, $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$, $-OC(O)R_i$, $-C(NRj)NR_kR_l$, $-SOR_m$, $-SO_2R_n$ и $-SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; и где указанные необязательно замещенные C_{1-6} алкильные, C_{6-10} арильные, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкильные, 5-10-членные гетероциклильные и 5-10-членные гетероарильные группы, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила,

CN, NO_2, $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$, $-OC(O)R_i$, $-C(NR_j)NR_kR_l$, $-SOR_m$, $-SO_2R_n$ и $-SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

3. Соединение по любому из п.п. 1 или 2, или его соль или сольват, где R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3, где X выбран из -O- и -NH-.

5. Соединение по любому из п.п. 1-4, где R^2 выбран из:

- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного:

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

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

. 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом или (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом,

. 5-10-членным гетероарилом, необязательно замещенным галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом, необязательно замещенным C_{6-10} арилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$, $-OC(O)R_i$, $-C(NRj)NR_kR_l$, $-SOR_m$, $-SO_2R_n$ или $-SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, 5-10-членный гетероциклил и 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2, $-N(R_a)(R_b)$, $-OR_c$, $-SR_d$, $-C(O)R_e$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)N(R_g)(R_h)$, $-OC(O)R_i$, $-C(NR_j)NR_kR_l$, $-SOR_m$, $-SO_2R_n$ и $-SO_2NR_oR_p$,; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или C_{6-10} арилом;

. $CONR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом или C_{6-10} арилом;

. SOR^{13}, где R^{13} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6}

алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. SO_2R^{14}, где R^{14} выбран из C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

. $SO_2NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо выбраны из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и

. SO(=NH)NHR^{17}, где R^{17} выбран из H и C_{1-6} алкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом галогеном, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h) или -OC(O)R_i, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

- C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NRj)NR_kR_l, -SOR_m, -SO_2R_n или -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

- C_{6-10} арила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6} галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -N(R_a)(R_b), -OR_c, -SR_d, -C(O)R_e, -C(O)OR_f, -C(O)N(R_g)(R_h), -OC(O)R_i, -C(NRj)NR_kR_l, -SOR_m, -SO_2R_n или -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и

- (C_{6-10})арил(C_{1-3})алкила, необязательно замещенного галогеном, C_{1-6} алкилом, C_{1-6}

галогеналкилом, C_{3-7} циклоалкилом, C_{6-10} арилом, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, 5-10-членным гетероциклилом, 5-10-членным гетероарилом, CN, NO_2, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NRj)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n или -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5, где X-R^2 представляет собой группа формулы

-NH-(CH_2)n-$SO_2NR^{15}R^{16}$

где:

n выбран из 1, 2 и 3;

R^{15} выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного галогеном, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$ или -$OC(O)R_i$, где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h и R_i R_j, независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила и (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила;

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

7. Соединение по любому из п.п. 1-5, где X-R^2 представляет собой группа формулы

-NH-(CH_2)n-Z

где:

n выбран из 1, 2 и 3;

Z выбран из 5- или 6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила, необязательно замещенного галогеном, необязательно замещенным C_{1-6} алкилом, необязательно замещенным (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкилом, необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом, CN, -$N(R_a)(R_b)$, -OR_c, -SR_d, -$C(O)R_e$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)N(R_g)(R_h)$, -$OC(O)R_i$, -$C(NR_j)NR_kR_l$, -SOR_m, -SO_2R_n и -$SO_2NR_oR_p$; где R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o и R_p независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, 5-10-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила; и где указанный необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкил, необязательно замещенный 5-10-членный гетероарил, в свою очередь, могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, галогена, -$N(R_a)(R_b)$ и -OR_c, где R_a, R_b и R_c независимо выбраны из водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, где R^3 выбран из:

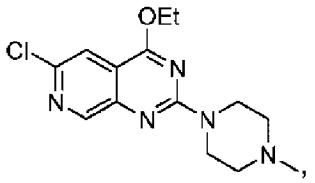
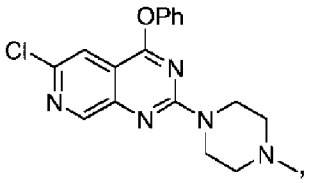
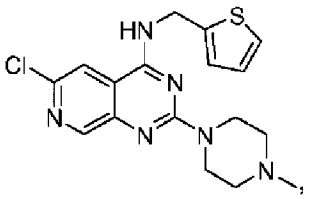
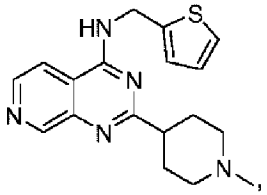
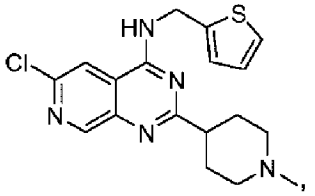
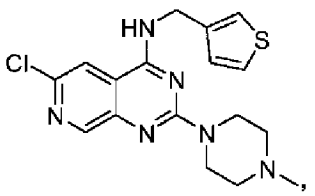
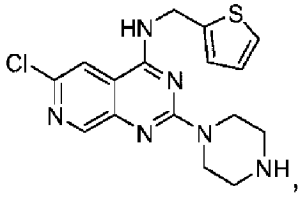
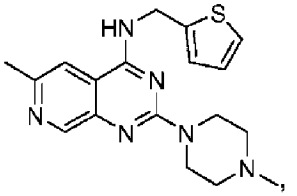
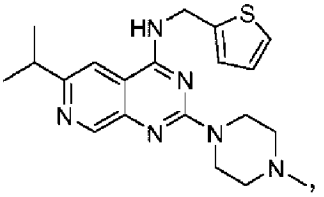
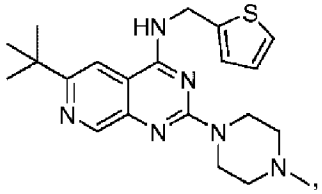
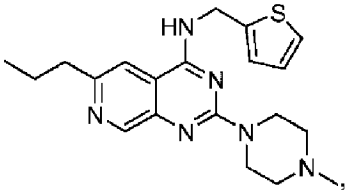
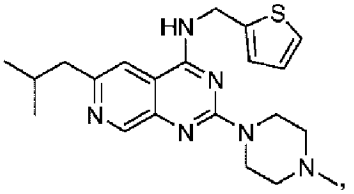
- необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, где 5-10-членный гетероциклил не является морфолином или тетрагидроизохинолином; и

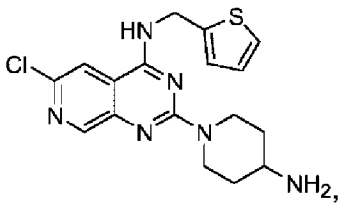
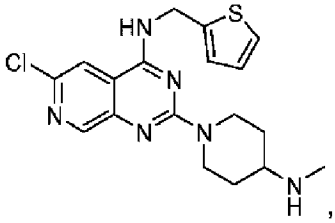
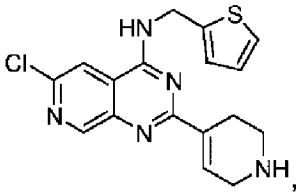
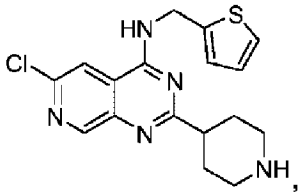
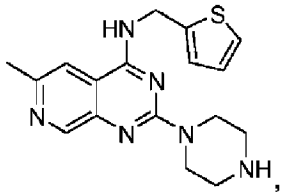
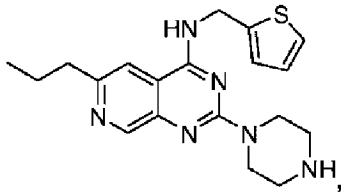
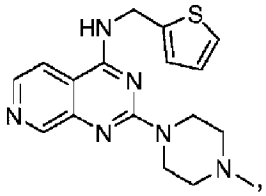
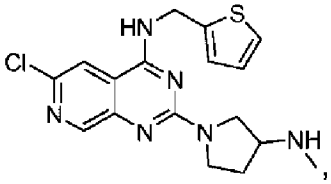
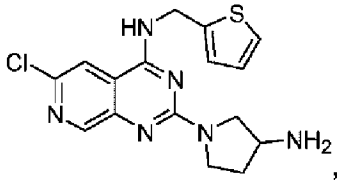
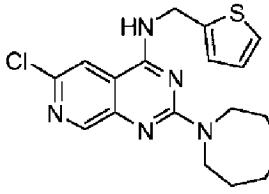
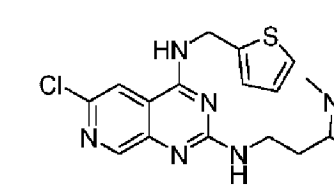
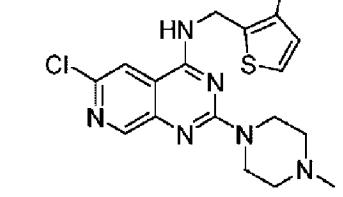
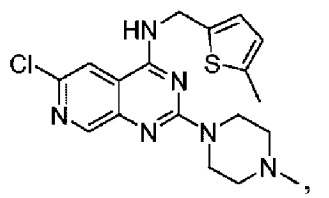
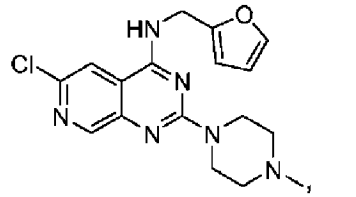
- NR^7R^8, где R^7 выбран из H и C_{1-6} алкила, и R^8 выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом

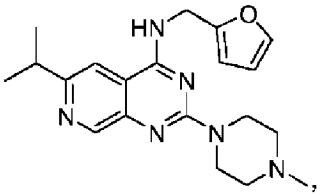
или необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом.

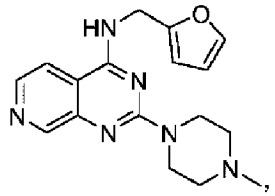
9. Соединение по любому из п.п. 1-8, где R^3 представляет собой необязательно замещенный N-содержащий 5-10-членный гетероциклил.

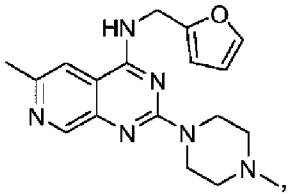
10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где соединение формулы (I') выбрано из:

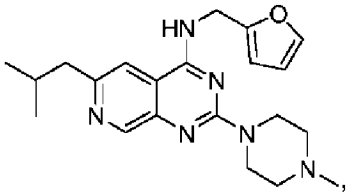













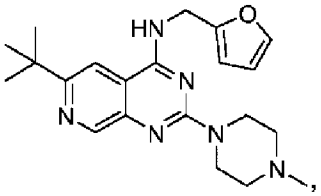















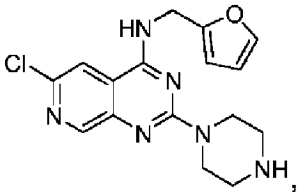


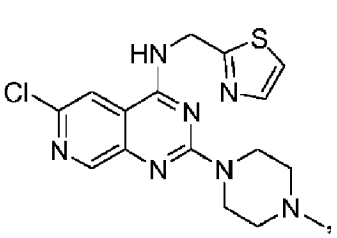


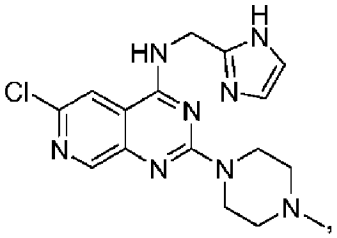


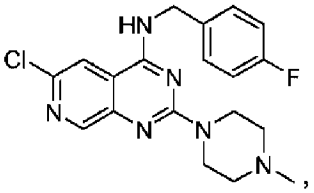


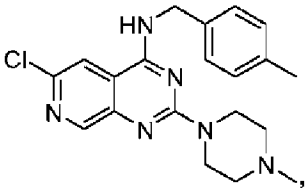


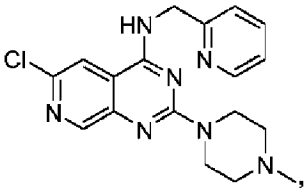


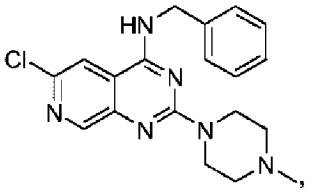


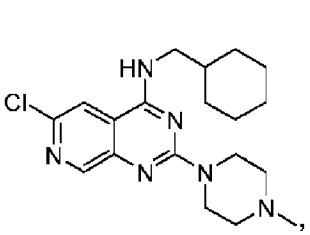


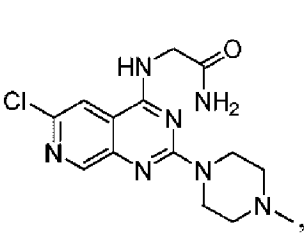


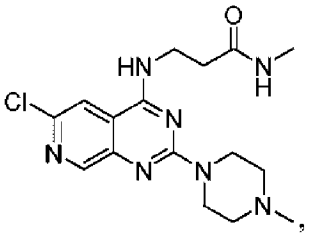


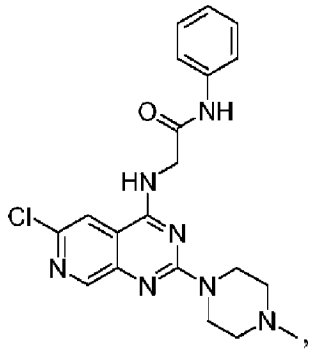


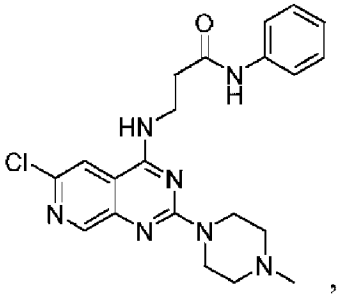


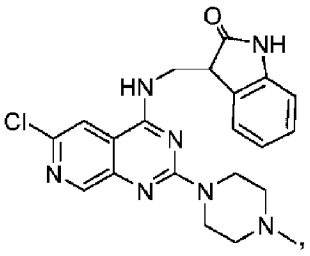


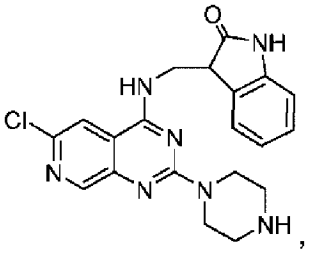


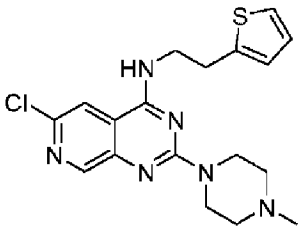


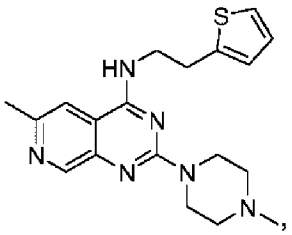


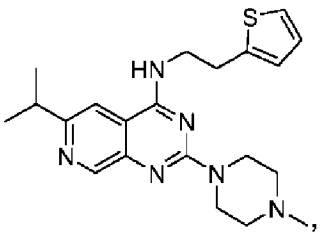
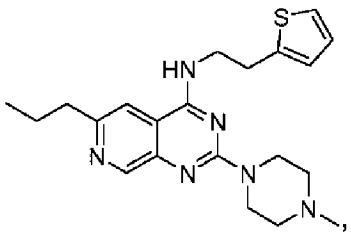
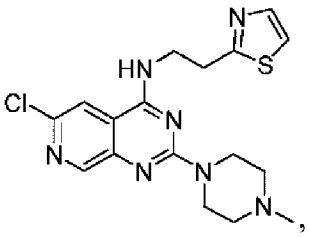
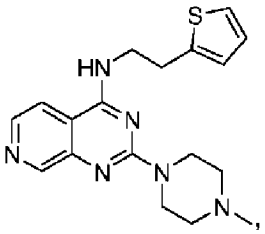
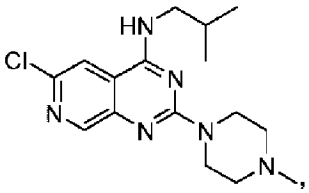
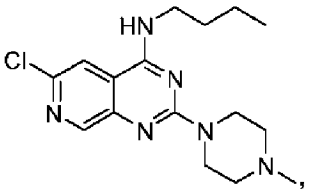
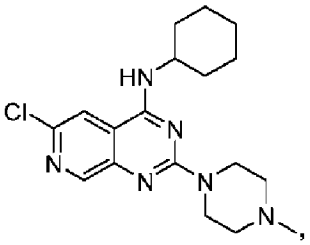
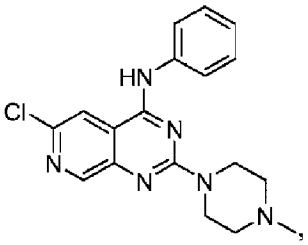
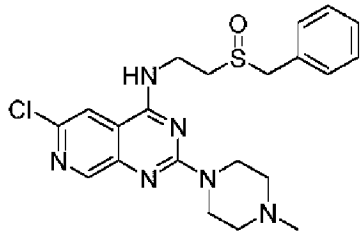
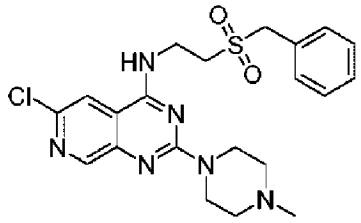
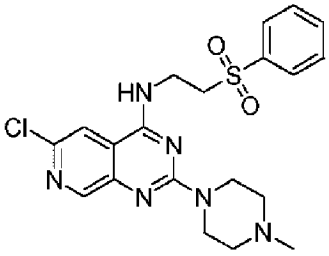
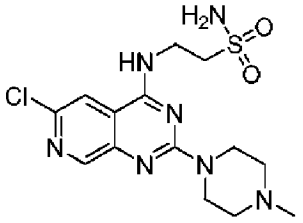
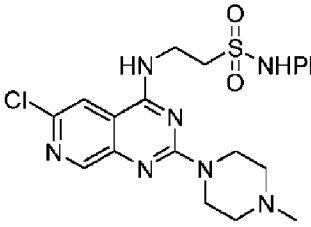
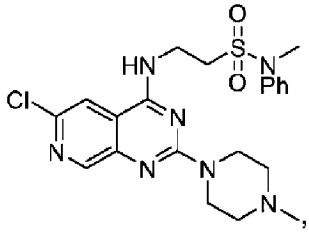
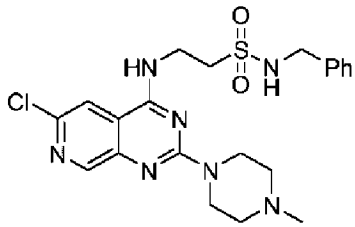
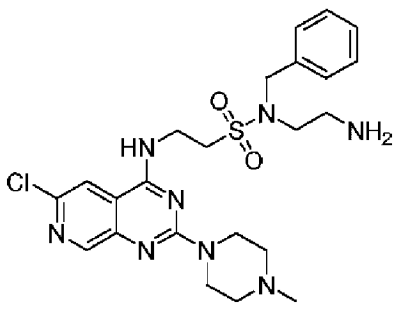
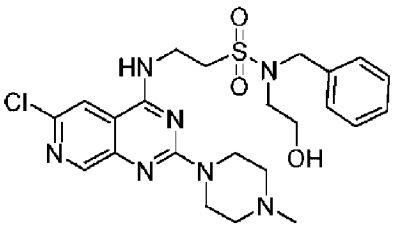
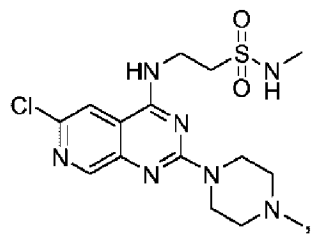


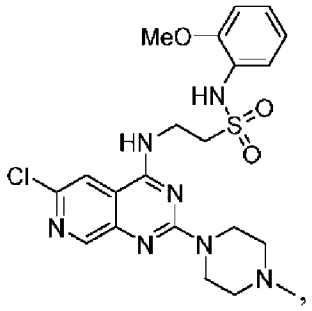
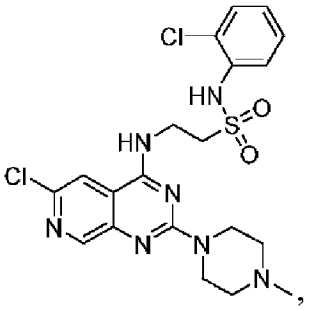
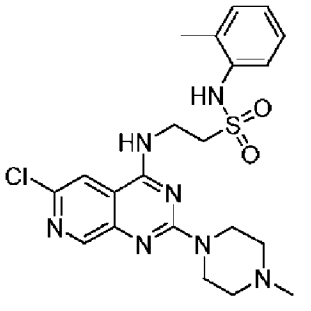
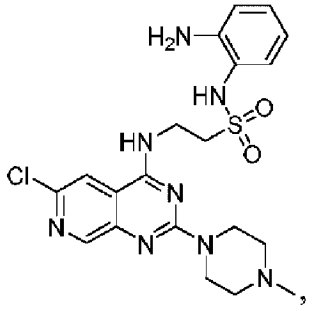
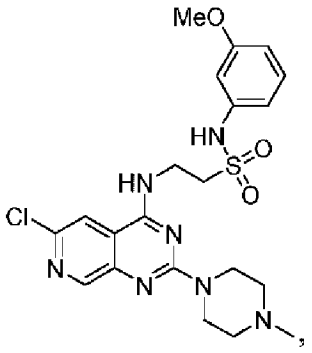
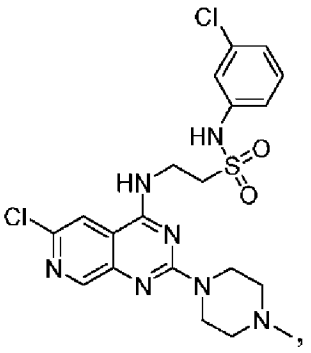
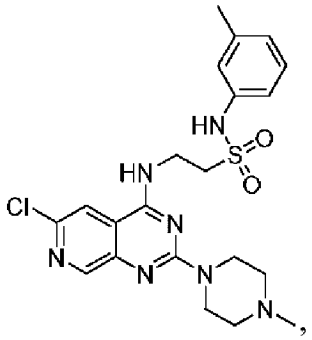
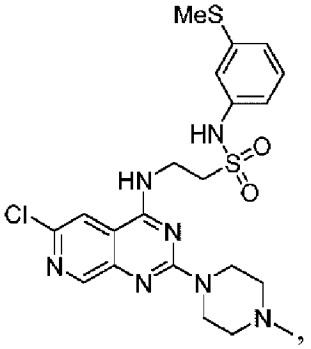
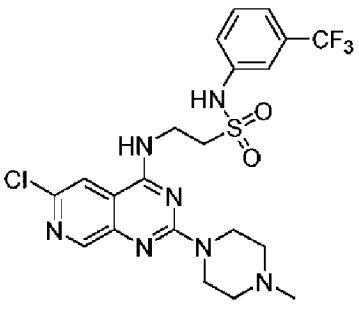
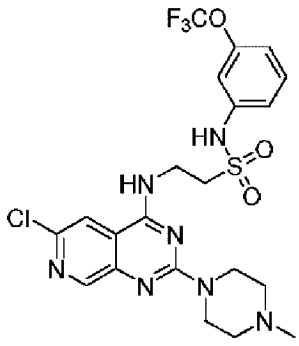
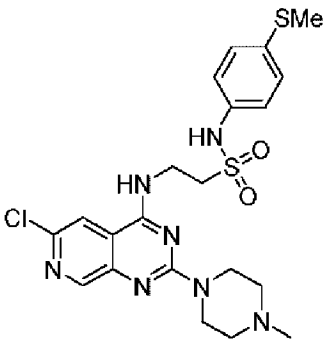
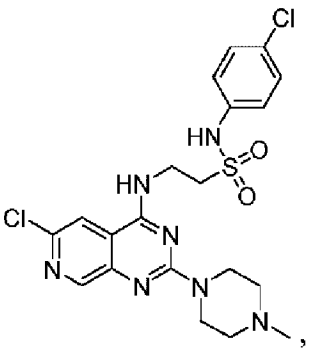
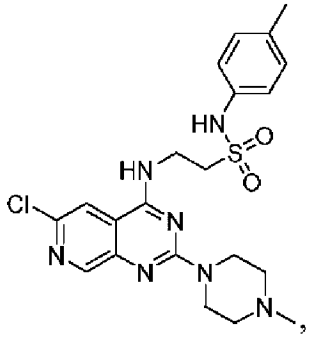
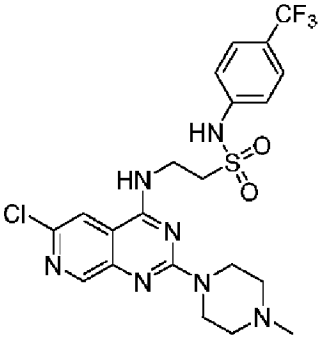
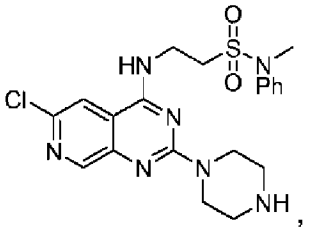


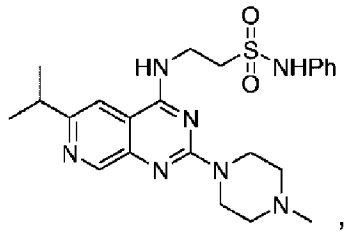
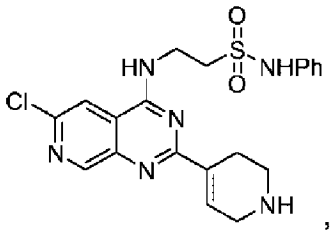
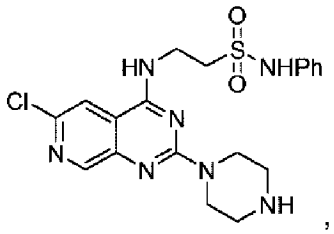
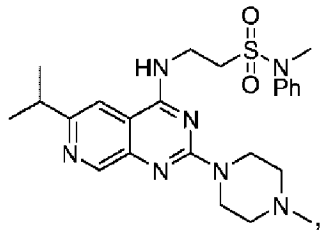
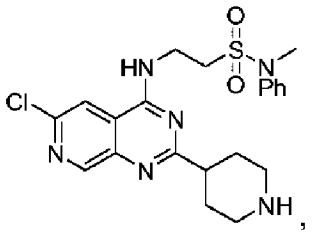
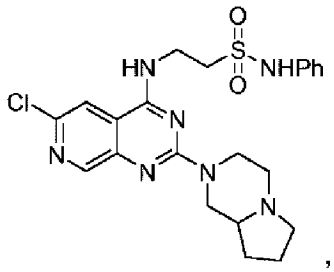
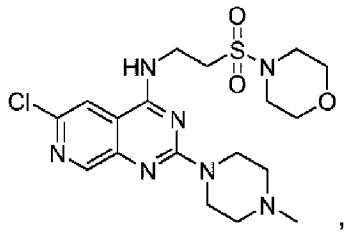
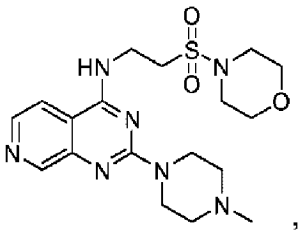
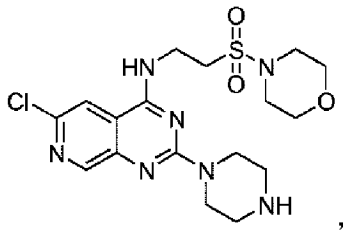
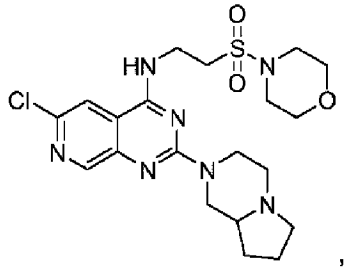
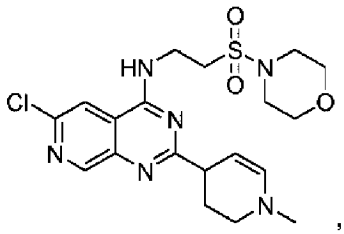
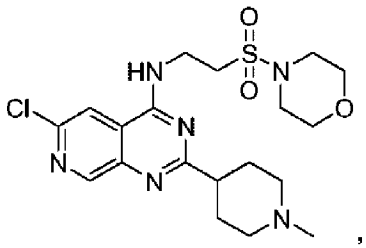
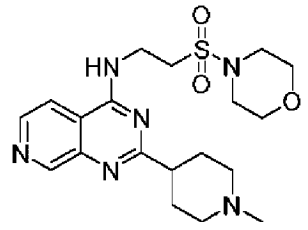
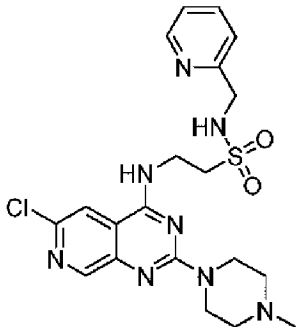
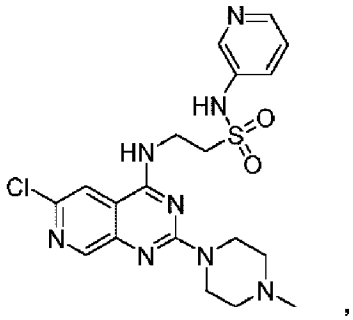
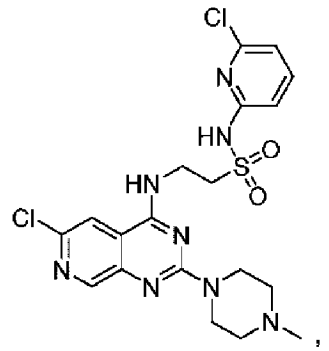
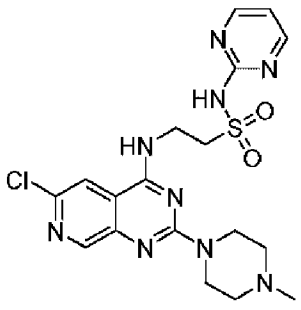
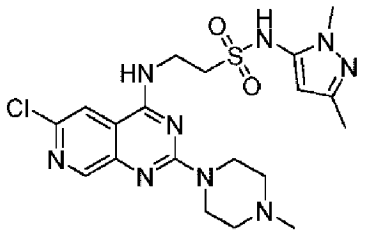







,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

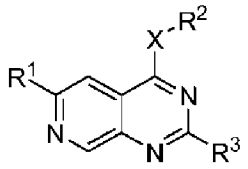
или его соль или сольват.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I') или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват, по любому из п.п.1-10, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

12. Соединение формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, по любому из п.п.1-10, для применения в качестве лекарственного средства.

13. Соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

где

R^1 выбран из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила, OR^4, SR^4, NR^4R^5, COR^4 и $CONR^4R^5$, где R^4 и R^5 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

X выбран из -O- и -NR^6-, где R^6 выбран из H и C_{1-6} алкила;

R^2 выбран из:

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

. C_{1-6} алкилом,

. необязательно замещенным C_{3-7} циклоалкилом,

. необязательно замещенным C_{6-10} арилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероциклилом,

. необязательно замещенным 5-10-членным гетероарилом и

. OR^7, где R^7 выбран из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. NR^8R^9, где R^8 и R^9 независимо выбраны из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила;

. COR^{10}, где R^{10} выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

. $CONR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} независимо выбраны из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{6-10} арила, необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила;

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

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

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

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

- необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила;

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

- необязательно замещенного (C_{6-10})арил(C_{1-6})алкила;

R^3 выбран из:

- необязательно замещенного 5-10-членного гетероциклила и

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

при условии, что соединение формулы (I) не является [2-(3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]пиридин-4-илметиламином; пиридин-4-илметил-[2-(8-тиазол-2-ил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил)пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил]амином; {2-[8-(морфолин-4-сульфонил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]пиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил}пиридин-4-илметил-амином; и N^1-(2-морфолин-4-илпиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)-3-фенилпропан-1,2-диамином;

для применения в профилактике или лечении состояния, опосредованного рецептором H4, выбранного из воспалительных заболеваний, включая воспалительные заболевания кожи, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта и воспалительные заболевания глаз; аллергические заболевания; дерматологические заболевания; аутоиммунные заболевания; зудящие заболевания, лимфатические расстройства, иммунодефицитные заболевания, респираторные заболевания, заболевания сердца, заболевания почек, болевые расстройства, гиперактивные состояния мочевого пузыря, вестибулярные расстройства, заболевания суставов и дегенеративные заболевания желтого пятна.

14. Соединение для применения по п.13, где состояние выбрано из аллергии, астмы, сухого глаза, конъюнктивита, увеита, аллергического ринита, риноконъюнтивита, хронического обструктивного заболевания дыхательных путей (COPD), атопического дерматита, псориаза, кожного зуда, уремического зуда, крапивницы, ревматоидного артрита, псориатического артрита, колита, болезни Крона и язвенного колита,

миокардиальной ишемии, диабетической нефропатии, воспалительной боли, невропатической боли, головокружения, шума в ушах, атеросклероза, множественного склероза, мастоцитоза и воспалительной или системной красной волчанки.

15. Соединение для применения по любому из пп. 13 или 14, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I') по любому из п.п. 1-10.