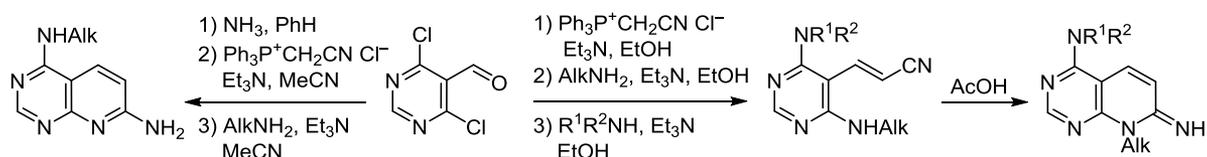


Синтез новых 4-аминозамещенных 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидинов

Анна Н. Зинченко¹, Любовь В. Музыка¹,
Игорь И. Билецкий¹, Олег Б. Смолий^{1*}

¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: smolii@bpci.kiev.ua

Поступило 15.11.2016
Принято 8.12.2016



Взаимодействием 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида с хлоридом цианометилтрифенилфосфония синтезирован (2*E*)-3-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)акрилонитрил, который был использован для получения 4,6-диаминозамещенных производных пиримидинил-акрилонитрила, способных к внутримолекулярной циклизации с образованием новых 4-аминозамещенных 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидинов. Применение в качестве исходного соединения 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегида привело к 7-амино-4-хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидину, перспективному для синтеза пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диаминов.

Ключевые слова: 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид, 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидины, пиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диамин, реакция Виттига, циклизация.

Развитие химии пиридо[2,3-*d*]пиримидинов в течение последних лет обусловлено, прежде всего, перспективностью поиска среди них биологически активных веществ. Особый интерес представляют пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны, которые способны селективно ингибировать действие различных тирозинкиназ,¹ катализирующих перенос фосфатного остатка от АТФ на тирозиновый остаток белка и являющихся перспективными мишенями в противоопухолевой терапии. В частности, 2-аминозамещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны являются ингибиторами тирозинкиназы Src,² киназы EGFR,³ киназы Wee1,⁴ циклинзависимой киназы (CDK4),⁵ DYRK1B и DYRK1A,⁶ киназы Abl,⁷ киназы PLK2,⁸ а также селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (PDE5).⁹ Кроме того, некоторые пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-оны оказались эффективными в лечении артрита,¹⁰ гепатита C,¹¹ диабета второго типа,¹² а также проявили противоопухолевую¹³ и антипролиферативную¹⁴ активность.

Введение ациламиногруппы в положение 7 пиридопиримидиновой системы привело к открытию сильных селективных ингибиторов тирозинкиназы FGFR (PD 089828, PD 173074),¹⁵ перспективных для создания противоопухолевых препаратов (рис. 1). 4,7-Диаминозамещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидины являются ингибиторами циклинзависимой киназы CDK2,¹⁶ а также антагонистами аденозиновых рецепторов.¹⁷

Наиболее распространенные методы получения замещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов основаны на конденсациях пиримидин-5-карбальдегидов с помощью реакций Кнёвенагеля,^{1,8,15,18} Хорнера–Эммонса,^{9,19} Виттига^{5с,20} с последующей циклизацией. Описанные подходы позволяют получать 2,7-диаминозамещенные производные пиридо[2,3-*d*]пиримидина. Использование 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегида в конденсациях открывает новые возможности для последующей модификации гетероциклической системы.

Целью нашей работы является синтез новых производных пиридо[2,3-*d*]пиримидина, содержащих алкиламиногруппы в положении 4 гетероциклической системы (схема 1). В качестве исходного соединения был использован 4-амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (1). При взаимодействии альдегида 1 с хлоридом цианометилтрифенилфосфония в MeCN в присутствии

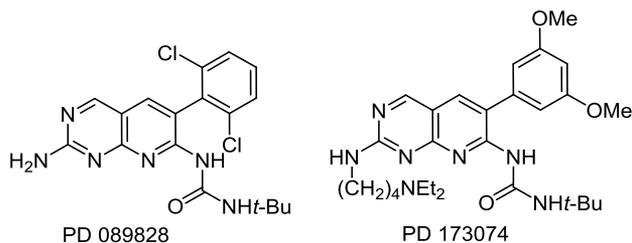
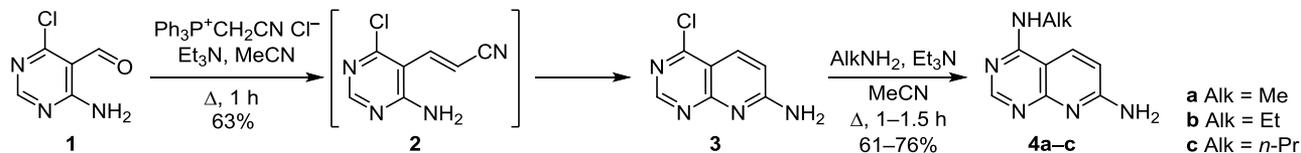


Рисунок 1. Селективные ингибиторы тирозинкиназы FGFR.

Схема 1



Et_3N , предположительно, происходит образование интермедиата **2**, способного к внутримолекулярной циклизации. В результате превращений получен 4-хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-амин (**3**). Образование пиридо[2,3-*d*]пиримидинового цикла подтверждается данными спектров ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **3** сигналы протонов пиридинового цикла проявляются в виде дублетов при 6.96 и 8.11 м. д., а сигнал группы NH_2 наблюдается при 7.76 м. д.

Замещение атома хлора в соединении **3** первичными аминами в присутствии Et_3N приводит к целевым продуктам **4a–c** со средними выходами (схема 1).

Для получения (2*E*)-3-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)-акрилонитрила (**6**) в качестве исходного вещества был использован 4,6-дихлорпиримидин-5-карбальдегид (**5**) (схема 2). После взаимодействия альдегида **5** с хлоридом цианометилтрифенилфосфония в EtOH в присутствии Et_3N выделен продукт **6** с высоким выходом. Последовательная замена атомов хлора в (2*E*)-3-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)акрилонитриле (**6**) на фрагменты алифатических аминов приводит к образованию 4,6-диаминозамещенных производных пиримидинил-акрилонитрила **8a–k**. Нами установлено, что при кипячении соединений **8a–k** в уксусной кислоте в течение 24 ч происходит циклизация с образованием новых 4-аминозамещенных производных 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидина **9a–k**. Подобного рода превращение было описано ранее на примере 6-арилзамещенных пиридо[2,3-*d*]пиримидинов.¹

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными ИК, хромато-масс-спектров, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . В ИК спектрах соединений **9a–k** отсутствуют полосы поглощения группы $\text{C}\equiv\text{N}$ при 2207–2217 cm^{-1} . Сравнение спектров ЯМР ^1H соединений **8a–k** и **9a–k** свидетельствует об образовании иминопиридо-

нового цикла. Сигнал протона группы $=\text{CHCN}$ соединений **8a–k** наблюдается в области 5.28–5.90 м. д., а сигнал протона Н-6 в спектрах 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидинонов **9a–k** обнаружен при 6.20–6.66 м. д.

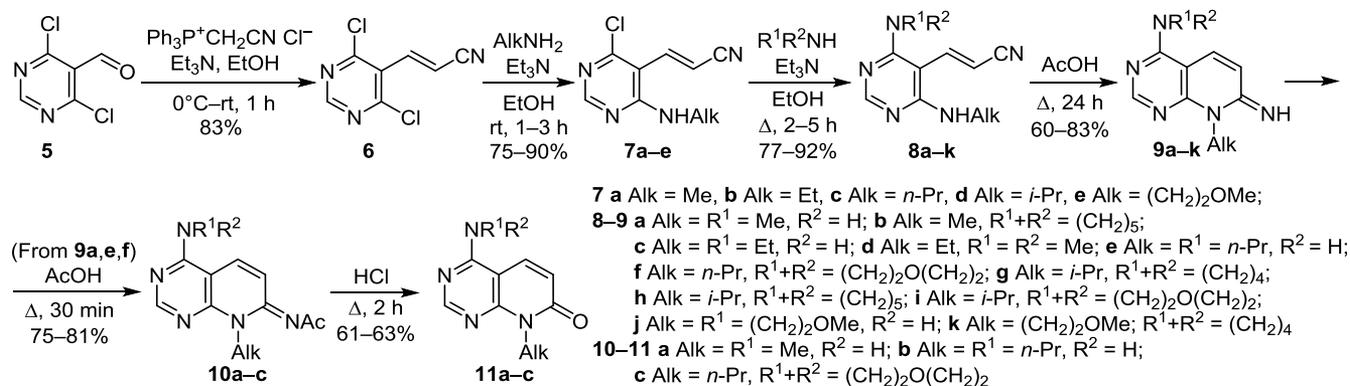
Наличие экзоциклической иминогруппы в соединениях **9** открывает возможности для синтеза пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-онов. На примере 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидинонов **9a,c,f** последовательными реакциями ацетилирования и гидролиза со средними выходами получены 4-аминозамещенные пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-оны **11a–c** (схема 2). Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными хромато-масс-спектров, спектров ЯМР ^1H и ^{13}C .

Таким образом, предложен метод синтеза новых производных 7-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидина, содержащих алкиламиногруппы в положении 4 гетероциклической системы. (2*E*)-3-(4,6-Дихлорпиримидин-5-ил)акрилонитрил оказался перспективным для получения новых 4-аминозамещенных производных 7-иминопиридо[2,3-*d*]пиримидина.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker Vertex 70 FTIR в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборах Varian Mercury-400 (400 МГц для ядер ^1H) и Bruker Avance DRX-500 (500 и 125 МГц для ядер ^1H и ^{13}C соответственно), внутренний стандарт ТМС. Сигналы атомов ^{13}C были отнесены с использованием метода APT. Хромато-масс-спектры записаны на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1100 Series, оснащенном диодной матрицей с масс-селективным детектором Agilent LC/MSD SL, метод ионизации – химическая ионизация при атмосферном давлении, диапазон сканирования – m/z 80–1000. Элементный анализ проведен в анали-

Схема 2



тической лаборатории Института биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины. Содержание углерода и водорода определено весовым методом Прегля, азота – газометрическим микрометодом Дюма, а хлора – меркуриметрическим методом. Температуры плавления определены на столике Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol-254, элюент $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$, 19:1.

4-Амино-6-хлорпиримидин-5-карбальдегид (1) синтезируют по известной методике.²¹

4-Хлорпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7-амин (3). К смеси 4.73 г (30 ммоль) альдегида **1** и 10 г (30 ммоль) фосфониевой соли в 100 мл MeCN добавляют 8.4 мл (60 ммоль) Et_3N . Смесь кипятят при перемешивании в течение 1 ч. После образования осадка продолжают перемешивать при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из MeCN. Выход 3.44 г (63%), белый порошок, т. пл. 170–172 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.96 (1H, д, *J* = 9.6, H-6); 7.76 (2H, с, NH_2); 8.11 (1H, д, *J* = 9.6, H-5); 8.79 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 113.1 (C); 116.3 (CH); 134.6 (CH); 157.3 (CH); 159.5 (C); 161.5 (C); 164.5 (C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 181 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 46.63; H 2.67; Cl 19.51; N 31.19. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 46.56; H 2.79; Cl 19.63; N 31.02.

Получение N^4 -алкилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диаминов 4а–с (общая методика). Смесь 0.18 г (1 ммоль) соединения **3**, 1.1 ммоль соответствующего алкиламина (метиламин и этиламин использовались в виде водных растворов) и 0.15 мл (1.1 ммоль) Et_3N в 2 мл MeCN кипятят в течение 1–1.5 ч. После образования осадка смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из MeCN.

N^4 -Метилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диамин (4а). Выход 0.13 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 328–330 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.92 (3H, д, *J* = 4.4, CH_3); 6.58 (1H, д, *J* = 8.8, H-6); 6.82 (2H, с, NH_2); 7.81 (1H, к, *J* = 4.4, NH); 8.09 (1H, д, *J* = 8.8, H-5); 8.32 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 27.9 (CH_3); 101.7 (C); 110.2 (CH); 132.6 (CH); 158.3 (CH); 159.7 (C); 160.6 (C); 162.7 (C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 54.83; H 5.07; N 40.10. $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_5$. Вычислено, %: C 54.85; H 5.18; N 39.98.

N^4 -Этилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диамин (4б). Выход 0.13 г (62%), желтый порошок, т. пл. 243–245 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, т, *J* = 6.8, CH_3); 3.43–3.50 (2H, м, CH_2); 6.58 (1H, д, *J* = 8.8, H-6); 6.84 (2H, с, NH_2); 7.79 (1H, т, *J* = 5.2, NH); 8.15 (1H, д, *J* = 8.8, H-5); 8.31 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.9 (CH_3); 35.6 (CH_2); 101.6 (C); 110.0 (CH); 132.5 (CH); 158.5 (CH); 159.7 (C); 160.0 (C); 162.6 (C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 190 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 57.24; H 5.83; N 36.93. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 57.13; H 5.86; N 37.01.

N^4 -Проилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-4,7-диамин (4с). Выход 0.14 г (61%), белые кристаллы, т. пл. 218–220 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.90 (3H, т, *J* = 7.6, CH_3); 1.56–1.62 (2H, м, CH_2CH_3); 3.41 (2H, к, *J* = 6.8, NHCH_2); 6.57 (1H, д, *J* = 8.8, H-6); 6.82 (2H, с, NH_2); 7.79 (1H, уш. с, NH); 8.17 (1H, д, *J* = 8.8, H-5); 8.30 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 11.6 (CH_3); 22.5 (CH_2); 42.6 (NCH_2); 101.6 (C); 109.9 (CH); 132.4 (CH); 158.3 (CH); 159.9 (C); 160.2 (C); 162.6 (C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 204 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 59.24; H 6.31; N 34.45. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 59.10; H 6.45; N 34.46.

(2E)-3-(4,6-Дихлорпиримидин-5-ил)проп-2-еннитрил (6). К смеси 5.24 г (30 ммоль) альдегида **5** и 10 г (30 ммоль) фосфониевой соли в 50 мл EtOH при перемешивании и охлаждении (0–5 °С) по каплям добавляют 5 мл (30 ммоль) Et_3N в 40 мл EtOH. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из *i*-PrOH. Выход 4.87 г (83%), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 6.34 (1H, д, *J* = 16.8, $=\text{CHCN}$); 7.44 (1H, д, *J* = 16.8, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.73 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 109.0 ($=\text{CHCN}$); 117.1 (CN); 127.7 (C); 141.8 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 157.9 (CH); 159.8 (C-4,6). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 200 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 42.04; H 1.57; Cl 35.41; N 20.98. $\text{C}_7\text{H}_3\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вычислено, %: C 42.03; H 1.51; Cl 35.45; N 21.01.

Получение (2E)-3-[6-алкиламино-4-хлорпиримидин-5-ил]проп-2-еннитрилов 7а–е (общая методика). Смесь 0.2 г (1 ммоль) соединения **6**, 1.1 ммоль соответствующего алкиламина (метиламин и этиламин использовались в виде водных растворов) и 0.15 мл (1.1 ммоль) Et_3N в 2 мл EtOH перемешивают при комнатной температуре в течение 1–3 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из *i*-PrOH.

(2E)-3-[6-(Метиламино)-4-хлорпиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (7а). Выход 0.16 г (82%), желтый порошок, т. пл. 168–170 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.86 (3H, д, *J* = 4.4, CH_3); 6.34 (1H, д, *J* = 16.8, $=\text{CHCN}$); 7.36 (1H, д, *J* = 16.8, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 7.64 (1H, уш. с, NH); 8.28 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 29.0 (CH_3); 105.3 ($=\text{CHCN}$); 110.0 (C-5); 118.4 (CN); 141.3 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 156.3 (C); 157.8 (CH); 160.7 (C). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 195 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 49.53; H 3.45; Cl 18.20; N 28.82. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 49.37; H 3.63; Cl 18.21; N 28.79.

(2E)-3-[4-Хлор-6-(этиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (7б). Выход 0.15 г (75%), желтый порошок, т. пл. 123–125 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (3H, т, *J* = 7.0, CH_3); 3.53–3.58 (2H, м, NCH_2); 5.39 (1H, уш. с, NH); 6.03 (1H, д, *J* = 17.0, $=\text{CHCN}$); 7.35 (1H, д, *J* = 17.0, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.34 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.3 (CH_3); 36.9 (CH_2); 103.8 ($=\text{CHCN}$); 109.1 (C-5); 116.9

(CN); 142.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 157.7 (C); 157.8 (CH); 160.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 51.65; H 4.47; Cl 17.06; N 26.82. $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 51.81; H 4.35; Cl 16.99; N 26.85.

(2E)-3-[6-(Пропиламино)-4-хлорпиримидин-5-ил]-проп-2-енинитрил (7c). Выход 0.2 г (90%), желтые кристаллы, т. пл. 128–130 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2223 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.00 (3H, т, $J = 6.0$, CH_3); 1.63–1.69 (2H, м, CH_2CH_3); 3.49 (2H, к, $J = 6.0$, NCH_2); 5.44 (1H, уш. с, NH); 6.04 (1H, д, $J = 16.5$, $=\text{CHCN}$); 7.37 (1H, д, $J = 16.5$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.35 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 11.0 (CH_3); 22.3 (CH_2); 43.6 (NCH_2); 103.7 ($=\text{CHCN}$); 109.1 (C-5); 117.0 (CN); 142.1 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 157.5 (C); 157.6 (CH); 160.3 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 54.07; H 5.03; Cl 15.92; N 24.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 53.94; H 4.98; Cl 15.92; N 25.16.

(2E)-3-[6-(Пропан-2-иламино)-4-хлорпиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (7d). Выход 0.18 г (82%), белые кристаллы, т. пл. 148–150 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (6H, д, $J = 6.4$, 2CH_3); 4.35–4.40 (1H, м, NHCH); 5.23 (1H, уш. с, NH); 6.02 (1H, д, $J = 16.8$, $=\text{CHCN}$); 7.32 (1H, д, $J = 16.8$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.31 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 22.5 (2CH_3); 44.0 (CH); 104.4 ($=\text{CHCN}$); 109.3 (C-5); 116.9 (CN); 142.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 157.6 (C); 157.7 (CH); 159.6 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 53.87; H 5.05; Cl 15.85; N 25.23. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$. Вычислено, %: C 53.94; H 4.98; Cl 15.92; N 25.16.

(2E)-3-[6-[(2-Метоксиэтил)амино]-4-хлорпиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (7e). Выход 0.2 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 95–97 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.37 (3H, с, OCH_3); 3.54 (2H, т, $J = 5.2$, OCH_2); 3.69 (2H, к, $J = 5.2$, NCH_2); 5.77 (1H, уш. с, NH); 6.01 (1H, д, $J = 16.8$, $=\text{CHCN}$); 7.35 (1H, д, $J = 16.8$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.30 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 41.4 (NCH_2); 59.1 (OCH_3); 70.3 (OCH_2); 103.6 ($=\text{CHCN}$); 109.5 (C-5); 117.0 (CN); 141.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 157.6 (C); 158.0 (CH); 160.2 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 50.24; H 4.57; Cl 14.73; N 23.63. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$. Вычислено, %: C 50.32; H 4.65; Cl 14.85; N 23.47.

Получение (2E)-3-[4-алкиламино-6-аминопиримидин-5-ил]проп-2-енинитрилов 8a–k (общая методика). Смесь 1 ммоль одного из соединений 7a–e, 1.1 ммоль соответствующего амина (метиламин, этиламин и диметиламин использовались в виде водных растворов) и 1.1 ммоль Et_3N в 2 мл EtOH кипятят в течение 2–5 ч при перемешивании. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из *i*-PrOH.

(2E)-3-[4,6-Бис(метиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (8a). Выход 0.17 г (92%), белый порошок, т. пл. 190–192 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2212 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.81 (6H, д, $J = 4.0$, 2CH_3); 5.90 (1H, д, $J = 17.0$, $=\text{CHCN}$); 6.80 (2H, уш. с, 2NH); 7.40 (1H, д, $J = 17.0$,

$\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.02 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 28.5 (2CH_3); 91.9 (C-5); 96.3 ($=\text{CHCN}$); 120.2 (CN); 142.0 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 158.2 (CH); 159.8 (C-4,6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 190 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 57.19; H 5.72; N 37.09. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 57.13; H 5.86; N 37.01.

(2E)-3-[4-(Метиламино)-6-(пиперидин-1-ил)пиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (8b). Выход 0.22 г (88%), желтые кристаллы, т. пл. 130–132 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.57–1.64 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$); 2.99 (3H, д, $J = 4.8$, NHCH_3); 3.25–3.32 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 5.24 (1H, уш. с, NH); 5.63 (1H, д, $J = 17.2$, $=\text{CHCN}$); 7.21 (1H, д, $J = 17.2$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.24 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 24.3 (C-4 пиперидин); 25.9 (C-3,5 пиперидин); 28.2 (CH_3); 50.8 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 95.0 ($=\text{CHCN}$); 96.3 (C-5); 118.6 (CN); 145.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 156.8 (CH); 161.0 (C); 165.0 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 64.23; H 7.06; N 28.71. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 64.17; H 7.04; N 28.78.

(2E)-3-[4,6-Бис(этиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (8c). Выход 0.17 г (77%), белый порошок, т. пл. 145–147 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (6H, т, $J = 7.0$, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$); 3.47–3.53 (4H, м, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$); 4.79 (2H, уш. с, 2NH); 5.73 (1H, д, $J = 16.0$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 7.25 (1H, д, $J = 16.0$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.21 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 15.0 (2CH_3); 36.0 (2CH_2); 91.7 (C-5); 97.8 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 118.4 (CN); 143.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 158.4 (CH); 159.2 (C-4,6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 60.74; H 7.06; N 32.20. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60.81; H 6.96; N 32.23.

(2E)-3-[4-(Диметиламино)-6-(этиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (8d). Выход 0.18 г (85%), желтый порошок, т. пл. 74–76 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2209 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, NHCH_2CH_3); 2.98 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.47–3.53 (2H, м, NHCH_2CH_3); 5.10 (1H, уш. с, NH); 5.48 (1H, д, $J = 16.5$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 7.31 (1H, д, $J = 16.5$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.20 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.9 (CH_3); 36.2 (CH_2); 41.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 94.3 (C-5); 95.7 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 118.4 (CN); 145.5 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 156.9 (CH); 160.3 (C); 164.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 60.80; H 7.03; N 32.17. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60.81; H 6.96; N 32.23.

(2E)-3-[4,6-Бис(пропиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-енинитрил (8e). Выход 0.21 г (87%), желтые кристаллы, т. пл. 88–90 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.94 (6H, т, $J = 7.2$, 2CH_3); 1.56–1.63 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.39 (4H, к, $J = 7.2$, $2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.89 (2H, уш. с, 2NH); 5.69 (1H, д, $J = 16.8$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 7.24 (1H, д, $J = 16.8$, $\text{CH}=\text{CHCN}$); 8.17 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 11.7 (2CH_3); 22.6 (2CH_2); 42.6 (2CH_2); 91.4 (C-5); 96.6 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 120.0 (CN); 142.2 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHCN}$); 158.1 (CH); 159.7 (C-4,6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %:

C 63.61; H 7.93; N 28.46. C₁₃H₁₉N₅. Вычислено, %: C 63.65; H 7.81; N 28.55.

(2E)-3-[4-(Морфолин-4-ил)-6-(пропиламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (8f). Выход 0.25 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. 85–87 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 2207 (C≡N). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, т, *J* = 7.6, NHCH₂CH₂CH₃); 1.48–1.57 (2H, м, NHCH₂CH₂CH₃); 3.25–3.32 (6H, м, NHCH₂CH₂CH₃, N(CH₂)₂ морфолин); 3.61–3.64 (4H, м, O(CH₂)₂ морфолин); 5.90 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 7.26 (1H, уш. с, NH); 7.55 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 8.08 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 11.4 (CH₃); 22.6 (CH₂); 42.9 (CH₂); 49.4 (N(CH₂)₂ морфолин); 66.4 (O(CH₂)₂ морфолин); 90.8 (C-5); 96.8 (CH=CHCN); 118.1 (CN); 145.0 (C≡N); 157.5 (CH); 160.3 (C); 164.9 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 61.46; H 6.90; N 25.46. C₁₄H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 61.52; H 7.01; N 25.62.

(2E)-3-[6-(Пирролидин-1-ил)-4-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (8g). Выход 0.22 г (85%), белый порошок, т. пл. 114–116 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.21 (6H, д, *J* = 6.4, CH(CH₃)₂); 1.86–1.93 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 3.41–3.45 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 4.29–4.36 (1H, м, CH(CH₃)₂); 4.70 (1H, д, *J* = 6.0, NH); 5.28 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 7.39 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 8.14 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 23.1 (2CH₃); 25.4 ((CH₂)₂ пирролидин); 43.1 (CH); 50.7 (N(CH₂)₂ пирролидин); 92.8 (C-5); 97.3 (CH=CHCN); 118.2 (CN); 145.7 (C≡N); 157.0 (CH); 159.4 (C); 159.7 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 258 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 65.46; H 7.50; N 27.04. C₁₄H₁₉N₅. Вычислено, %: C 65.34; H 7.44; N 27.21.

(2E)-3-[4-(Пиперидин-1-ил)-6-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (8h). Выход 0.23 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 112–114 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 (6H, д, *J* = 6.4, CH(CH₃)₂); 1.60–1.66 (6H, м, (CH₂)₃); 3.27–3.33 (4H, м, N(CH₂)₂); 4.30–4.35 (1H, м, CH(CH₃)₂); 4.95 (1H, д, *J* = 5.2, NH); 5.61 (1H, д, *J* = 16.8, CH=CHCN); 7.22 (1H, д, *J* = 16.8, CH=CHCN); 8.22 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 23.0 (2CH₃); 24.2 (C-4 пиперидин); 25.9 (C-3,5 пиперидин); 43.4 (CH); 50.7 (N(CH₂)₂ пиперидин); 95.4 (CH=CHCN); 96.2 (C-5); 118.9 (CN); 145.6 (C≡N); 157.4 (CH); 159.5 (C); 165.5 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 66.35; H 7.79; N 25.86. C₁₅H₂₁N₅. Вычислено, %: C 66.39; H 7.80; N 25.81.

(2E)-3-[4-(Морфолин-4-ил)-6-(пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил]проп-2-еннитрил (8i). Выход 0.21 г (78%), белые кристаллы, т. пл. 134–136 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.23 (6H, д, *J* = 6.4, (CH(CH₃)₂); 3.30–3.40 (4H, м, N(CH₂)₂); 3.73–3.79 (4H, м, O(CH₂)₂); 4.31–4.38 (1H, м, CH(CH₃)₂); 4.97 (1H, д, *J* = 4.4, NH); 5.69 (1H, д, *J* = 17.2, CH=CHCN); 7.24 (1H, д, *J* = 17.2, CH=CHCN); 8.24 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 23.0 (2CH₃); 43.4 (CH); 49.9 (N(CH₂)₂ морфолин); 66.4 (O(CH₂)₂ морфолин); 96.8 (C-5); 96.9 (CH=CHCN); 117.9 (CN);

145.0 (C≡N); 157.7 (CH); 159.7 (C); 164.7 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 61.64; H 7.06; N 25.53. C₁₄H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 61.52; H 7.01; N 25.62.

(2E)-3-{4,6-Бис[(2-метоксиэтил)амино]пиримидин-5-ил}проп-2-еннитрил (8j). Выход 0.23 г (83%), белый порошок, т. пл. 104–106 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 3.37 (6H, с, 2OCH₃); 3.53 (4H, т, *J* = 5.2, 2NHCH₂CH₂OCH₃); 3.65 (4H, к, *J* = 5.2, 2NHCH₂CH₂OCH₃); 5.34 (2H, уш. с, 2NH); 5.75 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 7.22 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 8.15 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 41.2 (2CH₂); 58.6 (2OCH₃); 71.0 (2CH₂); 92.5 (C-5); 98.6 (CH=CHCN); 118.3 (CN); 142.3 (C≡N); 157.7 (CH); 159.0 (C-4,6). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 56.24; H 6.87; N 25.43. C₁₃H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: C 56.30; H 6.91; N 25.25.

(2E)-3-{4-[(2-Метоксиэтил)амино]-6-(пирролидин-1-ил)пиримидин-5-ил}проп-2-еннитрил (8k). Выход 0.24 г (88%), белый порошок, т. пл. 93–95 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.87–1.93 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 3.38 (3H, с, OCH₃); 3.44–3.49 (4H, м, N(CH₂)₂ пирролидин); 3.54 (2H, т, *J* = 5.2, NHCH₂CH₂OCH₃); 3.66 (2H, к, *J* = 5.2, NHCH₂CH₂OCH₃); 5.32–5.40 (2H, м, NH, CH=CHCN); 7.41 (1H, д, *J* = 16.4, CH=CHCN); 8.14 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м. д.: 25.6 ((CH₂)₂ пирролидин); 41.3 (CH₂); 51.0 (N(CH₂)₂ пирролидин); 58.5 (OCH₃); 71.0 (CH₂); 93.1 (C-5); 97.4 (CH=CHCN); 118.5 (CN); 145.3 (C≡N); 156.4 (CH); 159.8 (C); 159.9 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 61.48; H 7.12; N 25.34. C₁₄H₁₉N₅O. Вычислено, %: C 61.52; H 7.01; N 25.62.

Получение 8-алкил-4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-иминов 9a–k (общая методика). Суспензию 1 ммоль одного из соединений 8a–k в 2 мл AcOH кипятят в течение 24 ч. Растворитель упаривают в вакууме, к полученному остатку добавляют 5 мл CHCl₃, 3 ммоль K₂CO₃ и перемешивают суспензию при комнатной температуре в течение 3–5 ч. Осадок отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме, образовавшийся остаток очищают перекристаллизацией из смеси гексан–EtOH, 2:1. В спектрах ЯМР ¹H соединений 9a–k сигнал протона иминогруппы не проявляется, вероятно, вследствие дейтерообмена.

7-Имино-*N*,8-диметил-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (9a). Выход 0.12 г (63%), белые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630 (C=NH). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.94 (3H, д, *J* = 3.5, NHCH₃); 3.68 (3H, с, NCH₃); 6.66 (1H, д, *J* = 9.5, H-6); 7.26 (1H, уш. с, NHCH₃); 7.73 (1H, д, *J* = 9.5, H-5); 8.36 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 28.1 (CH₃); 30.0 (CH₃); 97.5 (C); 116.8 (C-6); 129.7 (C-5); 153.5 (C); 157.9 (C); 158.4 (CH); 159.1 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 190 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 57.18; H 5.89; N 36.93. C₉H₁₁N₅. Вычислено, %: C 57.13; H 5.86; N 37.01.

8-Метил-4-(пиперидин-1-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8H)-имин (9b). Выход 0.15 г (60%), желтые

кристаллы, т. пл. 95–97 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1627 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.64–1.72 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин); 3.46–3.50 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 3.70 (3H, с, CH_3); 6.37 (1H, д, $J = 9.5$, H-6); 7.08 (1H, д, $J = 9.5$, H-5); 8.42 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 24.4 (CH_2 пиперидин); 25.9 ($(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 29.3 (CH_3); 50.8 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 99.6 (C); 120.0 (C-6); 127.7 (C-5); 155.9 (CH); 156.8 (C); 159.6 (C); 163.3 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 64.21; H 6.97; N 28.82. $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 64.17; H 7.04; N 28.78.

N,8-Диэтил-7-имино-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (9c). Выход 0.13 г (61%), белые кристаллы, т. пл. 140–142 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (6H, т, $J = 7.0$, NCH_2CH_3 , NHCH_2CH_3); 3.57–3.63 (2H, м, NHCH_2CH_3); 4.46 (2H, к, $J = 7.0$, NCH_2CH_3); 5.05 (1H, уш. с, NCH_2CH_3); 6.36 (1H, д, $J = 9.0$, H-6); 6.95 (1H, д, $J = 9.0$, H-5); 8.42 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 12.0 (CH_3); 14.8 (CH_3); 36.2 (CH_2); 36.8 (CH_2); 96.0 (C); 120.7 (C-6); 123.9 (C-5); 154.5 (C); 157.3 (CH); 158.0 (C); 158.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 60.87; H 7.02; N 32.11. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60.81; H 6.96; N 32.23.

N,N-Диметил-7-имино-8-этил-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (9d). Выход 0.13 г (62%), желтые кристаллы, т. пл. 103–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1626 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.28 (3H, т, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 3.16 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 4.45 (2H, к, $J = 7.2$, NCH_2CH_3); 6.28 (1H, д, $J = 9.6$, H-6); 7.20 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 8.36 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 12.0 (CH_3); 36.9 (CH_2); 41.6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 97.7 (C); 119.4 (C-6); 128.5 (C-5); 156.0 (C); 156.1 (CH); 158.3 (C); 161.9 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 60.87; H 6.95; N 32.18. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 60.81; H 6.96; N 32.23.

N,8-Дипропил-7-имино-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (9e). Выход 0.15 г (61%), желтые кристаллы, т. пл. 154–156 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1630 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.97–1.00 (6H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.64–1.75 (4H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.56 (2H, к, $J = 7.0$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.31 (2H, т, $J = 8.0$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.22 (1H, уш. с, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.34 (1H, д, $J = 9.5$, H-6); 6.97 (1H, д, $J = 9.5$, H-5); 8.37 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 9.7 (2CH_3); 18.6 (CH_2); 21.5 (CH_2); 41.8 (CH_2); 41.9 (CH_2); 94.6 (C); 119.6 (C-6); 122.9 (C-5); 153.4 (C); 156.2 (CH); 156.3 (C); 156.8 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 63.44; H 7.97; N 28.59. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 63.65; H 7.81; N 28.55.

4-(Морфолин-4-ил)-8-пропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-имин (9f). Выход 0.17 г (64%), желтые кристаллы, т. пл. 103–105 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1632 (C=NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.01 (3H, т, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.68–1.78 (2H, м, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.50–3.52 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.81–3.83 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 4.33

(2H, т, $J = 7.2$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 6.35 (1H, д, $J = 9.6$, H-6); 7.04 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 8.45 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 11.5 (CH_3); 20.0 (CH_2); 43.5 (CH_2); 50.1 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 66.6 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 100.1 (C); 120.8 (C-6); 127.2 (C-5); 156.6 (C, CH); 158.6 (C); 163.1 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 61.35; H 6.87; N 25.40. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 61.52; H 7.01; N 25.62.

8-Пропан-2-ил-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-имин (9g). Выход 0.16 г (60%), белые кристаллы, т. пл. 124–126 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (6H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.92–1.98 (4H, м, $(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 3.67–3.70 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 5.85–5.91 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.20 (1H, д, $J = 9.6$, H-6); 7.31 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 8.28 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 19.0 (2CH_3); 25.7 ($(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 46.5 (CH); 50.8 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пирролидин); 98.3 (C); 120.8 (C-6); 128.3 (C-5); 155.1 (CH); 156.2 (C); 157.1 (C); 158.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 258 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 65.42; H 7.47; N 27.11. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 65.34; H 7.44; N 27.21.

4-(Пиперидин-1-ил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-имин (9h). Выход 0.15 г (64%), желтые кристаллы, т. пл. 106–108 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.60 (6H, д, $J = 6.8$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.63–1.68 (6H, м, $(\text{CH}_2)_3$ пиперидин); 3.37–3.43 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 5.82–5.85 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.31 (1H, д, $J = 9.6$, H-6); 6.98 (1H, д, $J = 9.6$, H-5); 8.37 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 19.3 (2CH_3); 24.0 (CH_2 пиперидин); 25.7 ($(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 46.8 (CH); 51.2 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ пиперидин); 100.6 (C); 121.0 (C-6); 128.3 (C-5); 155.7 (CH); 156.9 (C); 159.3 (C); 163.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 272 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 66.43; H 7.83; N 25.74. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5$. Вычислено, %: C 66.39; H 7.80; N 25.81.

4-(Морфолин-4-ил)-8-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-имин (9i). Выход 0.14 г (63%), желтые кристаллы, т. пл. 82–84 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (6H, д, $J = 6.8$, $(\text{CHCH}_3)_2$); 3.48–3.52 (4H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 3.78–3.82 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 5.80–5.89 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6.47 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.07 (1H, д, $J = 8.0$, H-5); 8.44 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 19.0 (2CH_3); 47.3 (CH); 50.3 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 66.8 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$ морфолин); 101.3 (C); 120.9 (C-6); 127.9 (C-5); 155.4 (CH); 156.9 (C); 163.5 (C); 163.7 (C). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 61.43; H 6.97; N 25.78. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}$. Вычислено, %: C 61.52; H 7.01; N 25.62.

7-Имино-N,8-бис(2-метоксиэтил)-7,8-дигидропиридо[2,3-*d*]пиримидин-4-амин (9j). Выход 0.23 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. 65–67 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.34 (3H, с, OCH_3); 3.37 (3H, с, OCH_3); 3.58 (2H, т, $J = 5.2$, CH_2); 3.70–3.73 (4H, м, 2CH_2); 4.63 (2H, т, $J = 5.2$, NCH_2); 6.15 (1H, уш. с, NH); 6.51 (1H, д, $J = 9.2$, H-6); 7.29 (1H, д, $J = 9.2$, H-5); 8.35 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 40.9 (CH_2); 41.7 (CH_2); 58.5 (2OCH_3); 69.4 (CH_2);

71.0 (CH₂); 97.1 (C); 119.6 (C-6); 126.6 (C-5); 154.7 (C); 157.6 (CH); 158.5 (C); 159.0 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 278 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 56.41; Н 6.94; N 25.08. C₁₃H₁₉N₅O₂. Вычислено, %: С 56.30; Н 6.91; N 25.25.

8-(2-Метоксиэтил)-4-(пирролидин-1-ил)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-имин (9к). Выход 0.16 г (69%), желтые кристаллы, т. пл. 114–116 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.94–2.00 (4H, м, (CH₂)₂ пирролидин); 3.35 (3H, с, OCH₃); 3.69–3.74 (6H, м, (NCH₂)₂ пирролидин, CH₂OCH₃); 4.67 (2H, т, *J* = 5.0, NCH₂); 6.32 (1H, д, *J* = 9.6, Н-6); 7.44 (1H, д, *J* = 9.6, Н-5); 8.32 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 25.6 ((CH₂)₂ пирролидин); 41.7 (CH₂); 50.8 (N(CH₂)₂ пирролидин); 58.9 (OCH₃); 69.3 (CH₂); 97.9 (C); 118.0 (C-6); 129.5 (C-5); 156.3 (CH); 156.5 (C); 158.4 (C); 158.9 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.64; Н 6.97; N 25.53. C₁₄H₁₉N₅O. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.01; N 25.62.

Получение *N*-(8-алкил-4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-илиден)ацетамидов 10а–с (общая методика). Суспензию 1 ммоль одного из соединений 9а,е,ф в 1 мл Ас₂О кипятят в течение 30 мин. Ангидрид упаривают, к остатку добавляют 1 мл гексана. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из циклогексана.

***N*-[8-Метил-4-(метиламино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-илиден]ацетамид (10а).** Выход 0.19 г (81%), белый порошок, т. пл. 244–246 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.12 (3H, с, СОСН₃); 2.96 (3H, д, *J* = 3.2, NHСН₃); 3.69 (3H, с, NСН₃); 7.31 (1H, д, *J* = 10.0, Н-6); 8.03 (1H, д, *J* = 10.0, Н-5); 8.22 (1H, уш. с, NHСН₃); 8.44 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 27.8 (NHСН₃, СОСН₃); 30.6 (NСН₃); 99.1 (C); 116.1 (C-6); 131.2 (C-5); 153.7 (C); 156.2 (C); 158.7 (СН₂); 159.6 (C); 181.6 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 232 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 57.18; Н 5.72; N 30.17. C₁₁H₁₃N₅O. Вычислено, %: С 57.13; Н 5.67; N 30.28.

***N*-[8-Пропил-4-(пропиламино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-илиден]ацетамид (10б).** Выход 0.18 г (75%), белый порошок, т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87–0.92 (6H, м, NСН₂СН₂СН₃, NHСН₂СН₂СН₃); 1.57–1.67 (4H, м, NСН₂СН₂СН₃, NHСН₂СН₂СН₃); 2.11 (3H, с, СОСН₃); 3.42 (2H, к, *J* = 6.0, NHСН₂СН₂СН₃); 4.40 (2H, т, *J* = 6.8, NСН₂СН₂СН₃); 7.28 (1H, д, *J* = 9.6, Н-6); 8.08 (1H, д, *J* = 9.6, Н-5); 8.19 (1H, уш. с, NHСН₂СН₂СН₃); 8.41 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.5 (2СН₃); 20.6 (СН₂); 22.4 (СН₂); 27.9 (СОСН₃); 43.0 (СН₂); 44.3 (СН₂); 98.9 (C); 116.1 (C-6); 131.5 (C-5); 153.6 (C); 155.5 (C); 158.9 (СН); 159.3 (C); 181.5 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 288 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 62.74; Н 7.43; N 24.32. C₁₅H₂₁N₅O. Вычислено, %: С 62.70; Н 7.37; N 24.37.

***N*-[4-(Морфолин-4-ил)-8-пропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-илиден]ацетамид (10с).** Выход 0.24 г (78%), белый порошок, т. пл. 80–82 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, т, *J* = 7.6, NСН₂СН₂СН₃); 1.61–1.69 (2H, м, NСН₂СН₂СН₃); 2.13

(3H, с, СОСН₃); 3.65–3.67 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.70–3.72 (4H, м, O(CH₂)₂ морфолин); 4.40 (2H, т, *J* = 7.6, NСН₂СН₂СН₃); 7.18 (1H, д, *J* = 10.0, Н-6); 7.79 (1H, д, *J* = 10.0, Н-5); 8.53 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.6 (СН₃); 20.6 (СН₂); 27.7 (СОСН₃); 44.5 (СН₂); 49.8 (N(CH₂)₂ морфолин); 66.5 (O(CH₂)₂ морфолин); 100.8 (C); 115.7 (C-6); 133.7 (C-5); 154.6 (C); 155.5 (C); 156.7 (СН); 162.7 (C); 182.0 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.05; Н 6.67; N 22.18. C₁₆H₂₁N₅O₂. Вычислено, %: С 60.94; Н 6.71; N 22.21.

Получение 8-алкил-4-аминопиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-онов 11а–с (общая методика). Суспензию 1 ммоль одного из соединений 10а–с в 1 мл 36% раствора НСl кипятят в течение 2 ч. К охлажденной реакционной смеси добавляют 5% водный раствор NaHCO₃ до pH 7. Образовавшийся осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией из смеси гексан–EtOH, 2:1.

8-Метил-4-(метиламино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (11а). Выход 0.12 г (63%), белые кристаллы, т. пл. 296–298 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.92 (3H, д, *J* = 3.2, NHСН₃); 3.68 (3H, с, NСН₃); 6.88 (1H, д, *J* = 9.2, Н-6); 8.29 (1H, д, *J* = 9.2, Н-5); 8.41 (1H, с, Н-2); 8.72 (1H, уш. с, NHСН₃). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 28.2 (СН₃); 31.6 (СН₃); 100.9 (C); 112.2 (C-6); 135.3 (C-5); 152.3 (C); 157.1 (C); 159.4 (СН); 160.1 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 191 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 56.88; Н 5.32; N 29.37. C₉H₁₀N₄O. Вычислено, %: С 56.83; Н 5.30; N 29.46.

8-Пропил-4-(пропиламино)пиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (11б). Выход 0.15 г (61%), белые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.87–0.93 (6H, м, NСН₂СН₂СН₃, NHСН₂СН₂СН₃); 1.56–1.64 (4H, м, NСН₂СН₂СН₃, NHСН₂СН₂СН₃); 3.40 (2H, к, *J* = 6.8, NHСН₂СН₂СН₃); 4.30 (2H, т, *J* = 6.8, NСН₂СН₂СН₃); 6.78 (1H, д, *J* = 9.6, Н-6); 8.13 (1H, д, *J* = 9.6, Н-5); 8.38 (2H, уш. с, NH, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.1 (СН₃); 12.0 (СН₃); 20.1 (СН₂); 22.5 (СН₂); 42.9 (СН₂); 44.0 (СН₂); 98.2 (C); 116.2 (C-6); 130.8 (C-5); 153.6 (C); 157.4 (C); 158.9 (СН); 159.2 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 247 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 63.45; Н 7.43; N 22.62. C₁₃H₁₈N₄O. Вычислено, %: С 63.39; Н 7.37; N 22.75.

4-(Морфолин-4-ил)-8-пропилпиридо[2,3-*d*]пиримидин-7(8*H*)-он (11с). Выход 0.17 г (63%), белый порошок, т. пл. 78–80 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.88 (3H, т, *J* = 8.0, NСН₂СН₂СН₃); 1.55–1.63 (2H, м, NСН₂СН₂СН₃); 3.62–3.64 (4H, м, N(CH₂)₂ морфолин); 3.70–3.73 (4H, м, O(CH₂)₂ морфолин); 4.22 (2H, т, *J* = 8.0, NСН₂СН₂СН₃); 6.49 (1H, д, *J* = 9.6, Н-6); 7.87 (1H, д, *J* = 9.6, Н-5); 8.52 (1H, с, Н-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 11.6 (СН₃); 21.3 (СН₂); 42.7 (СН₂); 49.9 (N(CH₂)₂ морфолин); 66.5 (O(CH₂)₂ морфолин); 99.8 (C); 119.2 (C-6); 134.8 (C-5); 156.0 (C); 156.7 (СН); 162.1 (C); 163.2 (C). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 275 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.33; Н 6.67; N 20.38. C₁₄H₁₈N₄O₂. Вычислено, %: С 61.30; Н 6.61; N 20.42.

Список литературы

- (a) Klutchko, S. R.; Hamby, J. M.; Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Kraker, A. J.; Amar, A. M.; Hartl, B. G.; Shen, C.; Klohs, W. D.; Steinkampf, R. W.; Driscoll, D. L.; Nelson, J. M.; Elliott, W. L.; Roberts, B. J.; Stoner, C. L.; Vincent, P. W.; Dykes, D. J.; Panek, R. L.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T. K.; Hallak, H.; Bradford, L. A.; Showalter, H. D.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3276. (b) Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Klutchko, S. R.; Showalter, H. D.; Hamby, J. M.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T. K.; Batley, B.; Panek, R. L.; Keiser, J.; Hartl, B. G.; Kraker, A. J.; Klohs, W. D.; Roberts, B. J.; Patmore, S.; Elliott, W. L.; Steinkampf, R.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4365.
- Vu, C. B.; Luke, G. P.; Kawahata, N.; Shakespeare, W. C.; Wang, Y.; Sundaramoorthi, R.; Metcalf III, C. A.; Keenan, T. P.; Pradeepan, S.; Corpuz, E.; Merry, T.; Bohacek, R. S.; Dalgarno, D. C.; Narula, S. S.; van Schravendijk, M. R.; Ram, M. K.; Adams, S.; Liou, S.; Keats, J. A.; Violette, S. M.; Guan, W.; Weigele, M.; Sawyer, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3071.
- (a) Wurz, R. P.; Pettus, L. H.; Ashton, K.; Brown, J.; Chen, J. J.; Herberich, B.; Hong, F.-T.; Hu-Harrington, E.; Nguyen, T.; St. Jean, D. J., Jr.; Tadesse, S.; Bauer, D.; Kubryk, M.; Zhan, J.; Cooke, K.; Mitchell, P.; Andrews, K. L.; Hsieh, F.; Hickman, D.; Kalyanaraman, N.; Wu, T.; Reid, D. L.; Lobenhofer, E. K.; Andrews, D. A.; Everds, N.; Guzman, R.; Parsons, A. T.; Hedley, S. J.; Tedrow, J.; Thiel, O. R.; Potter, M.; Radinsky, R.; Beltran, P. J.; Tasker, A. S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 987. (b) Lavecchia, M. J.; de la Bellacasa, R. P.; Borrell, J. I.; Cavasotto, C. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 768. (c) Xu, T.; Peng, T.; Ren, X.; Zhang, L.; Yu, L.; Luo, J.; Zhang, Z.; Tu, Z.; Tong, L.; Huang, Z.; Lu, X.; Geng, M.; Xie, H.; Ding, J.; Ding, K. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 1693.
- Palmer, B. D.; Smaill, J. B.; Rewcastle, G. W.; Dobrusin, E. M.; Kraker, A.; Moore, C. W.; Steinkampf, R. W.; Denny, W. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1931.
- (a) Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Cosenza, S. C.; Athuluridivakar, S.; Mallireddigari, M. R.; Pallela, V. R.; Billa, V. K.; Subbaiah, D. R. C. V.; Bharathi, V.; Carpio, R. V.-D.; Padgaonkar, A.; Baker, S. J.; Reddy, E. P. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 578. (b) Caballero, J.; Fernández, M.; González-Nilo, F. D. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6103. (c) Barvian, M.; Boschelli, D. H.; Cossrow, J.; Dobrusin, E.; Fattaey, A.; Fritsch, A.; Fry, D.; Harvey, P.; Keller, P.; Garrett, M.; La, F.; Leopold, W.; McNamara, D.; Quin, M.; Trumpp-Kallmeyer, S.; Toogood, P.; Wu, Z.; Zhang, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4606.
- Anderson, K.; Chen, Y.; Chen, Z.; Dominique, R.; Glenn, K.; He, Y.; Janson, C.; Luk, K.-C.; Lukacs, C.; Polonskaia, A.; Qiao, Q.; Railkar, A.; Rossman, P.; Sun, H.; Xiang, Q.; Vilenchik, M.; Wovkulich, P.; Zhang, X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6610.
- (a) Kraus, G. A.; Gupta, V.; Mokhtarian, M.; Mehanovic, S.; Nilsen-Hamilton, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6316. (b) Antczak, C.; Veach, D. R.; Ramirez, C. N.; Minchenko, M. A.; Shum, D.; Calder, P. A.; Frattini, M. G.; Clarkson, B.; Djaballah, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6872.
- Reddy, M. V. R.; Akula, B.; Jatiani, S.; Carpio, R. V.-D.; Billa, V. K.; Mallireddigari, M. R.; Cosenza, S. C.; Subbaiah, D. R. C. V.; Bharathi, E. V.; Pallela, V. R.; Ramkumar, P.; Jain, R.; Aggarwal, A. K.; Reddy, E. P. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 521.
- Sakamoto, T.; Koga, Y.; Hikota, M.; Matsuki, K.; Mochida, H.; Kikkawa, K.; Fujishige, K.; Kotera, J.; Omori, K.; Morimoto, H.; Yamada, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 1431.
- Goldstein, D. M.; Soth, M.; Gabriel, T.; Dewdney, N.; Kuglstatter, A.; Arzeno, H.; Chen, J.; Bingenheimer, W.; Dalrymple, S. A.; Dunn, J.; Farrell, R.; Frauchiger, S.; La Fargue, J. A.; Ghate, M.; Graves, B.; Hill, R. J.; Li, F.; Litman, R.; Loe, B.; McIntosh, J.; McWeeney, D.; Papp, E.; Park, J.; Reese, H. F.; Roberts, R. T.; Rotstein, D.; Pablo, B. S.; Sarma, K.; Stahl, M.; Sung, M.-L.; Suttman, R. T.; Sjogren, E. B.; Tan, Y.; Trejo, A.; Welch, M.; Weller, P.; Wong, B. R.; Zecic, H. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 2255.
- Camarasa, M.; Bellacasa, R. P.; González, A. L.; Ondoño, R.; Estrada, R.; Franco, S.; Badia, R.; Esté, J.; Martínez, M. Á.; Teixidó, J.; Clotet, B.; Borrell, J. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *115*, 463.
- Simon-Szabó, L.; Kokas, M.; Greff, Z.; Boros, S.; Bánhegyi, P.; Zsákai, L.; Szántai-Kis, C.; Vantus, T.; Mandl, J.; Bánhegyi, G.; Vályi-Nagy, I.; Örfi, L.; Ullrich, A.; Csala, M.; Kéri, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 424.
- Cheng, H.; Hoffman, J. E.; Le, P. T.; Pairish, M.; Kania, R.; Farrell, W.; Bagrodia, S.; Yuan, J.; Sun, S.; Zhang, E.; Xiang, C.; Dalvie, D.; Rahavendran, S. V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2787.
- Bellacasa, R. P.; Roué, G.; Balsas, P.; Pérez-Galán, P.; Teixidó, J.; Colomer, D.; Borrell, J. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *86*, 664.
- (a) Connolly, C. J. C.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Barvian, M.; Lu, G. H.; Panek, R. L.; Amar, A.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Fry, D. W.; Klohs, W. D.; Doherty, A. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 2415. (b) Schroeder, M. C.; Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Grohar, P. J.; Winters, R. T.; Barvian, M. R.; Moore, C. W.; Boushelle, S. L.; Crean, S. M.; Kraker, A. J.; Driscoll, D. L.; Vincent, P. W.; Elliott, W. L.; Lu, G. H.; Batley, B. L.; Dahring, T. K.; Major, T. C.; Panek, R. L.; Doherty, A. M.; Showalter, H. D. H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1915. (c) Dahring, T. K.; Lu, G. H.; Hamby, J. M.; Batley, B. L.; Kraker, A. J.; Panek, R. L. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1997**, *281*, 1446. (d) Mohammadi, M.; Froum, S.; Hamby, J. M.; Schroeder, M. C.; Panek, R. L.; Lu, G. H.; Eliseenkova, A. V.; Green, D.; Schlessinger, J.; Hubbard, S. R. *EMBO J.* **1998**, *17*, 5896.
- Diaa, I. A.; Nasser, I. S. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 5825.
- Bulicz, J.; Bertarelli, D. C. G.; Baumert, D.; Fülle, F.; Müller, C. E.; Heber, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2837.
- Blass, B. E.; Coburn, K.; Fairweather, N.; Sabat, M.; West, L. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3177.
- (a) Wan, Z.; Yan, H.; Hall, R. F.; Lin, X.; Livia, S.; Respondek, T.; Widdowson, K. L.; Zhu, C.; Callahan, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 370. (b) Kaspavec, J.; Adams, J. L.; Sisko, J.; Silva, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4567. (c) Yan, H.; Boehm, J. C.; Jin, Q.; Kaspavec, J.; Li, H.; Zhu, C.; Widdowson, K. L.; Callahan, J. F.; Wan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1205.
- Angiolini, M.; Bassini, D. F.; Gude, M.; Menichincheri, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8749.
- Bredereck, H.; Simchen, G.; Santos, A. A. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1344.