



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 79444

(13) C2

МІНІСТЕРСТВО  
ОСВІТИ І НАУКИ  
УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕ-  
ПАРТАМЕНТ ІНТЕ-  
ЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ(51) МПК (2007)  
A61K 31/551,  
A61P 13/12 (2007.01),  
A61P 17/06 (2007.01),  
A61P 25/28 (2007.01),  
A61P 31/12 (2007.01),  
A61P 35/00,  
A61P 43/00,A61K 31/519,  
A61P 3/10 (2007.01),  
A61P 15/00,  
A61P 19/02 (2007.01),  
A61P 29/00,  
A61P 31/18 (2007.01),  
A61P 35/02 (2007.01),  
C07D 471/04 (2007.01)A61K 31/5377 (2007.01),  
A61P 9/10 (2007.01),  
A61P 17/00,  
A61P 25/00,  
A61P 31/10 (2007.01),  
A61P 31/22 (2007.01),  
A61P 37/06 (2007.01),

## ОПИС

## ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 2-(ПІРИДИН-2-ІЛАМІНО)ПІРИДО[2,3-D]ПІРИМІДИН-7-ОНИ

1

2

(21) 20040706104

(22) 10.01.2003

(24) 25.06.2007

(86) PCT/IB03/00059, 10.01.2003

(31) 60/350,877

(32) 22.01.2002

(33) US

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

(72) Барвіан Марк Роберт, US, Бут Річард Джон, GB, Куін Джон, Ііі, US, Репаін Джозеф Томас, US, Шехан Дерек Джеймс, US, Тугуд Петер Лоуренс, US, Вандервел Скотт Норман, US, Жоу Хайронг, US

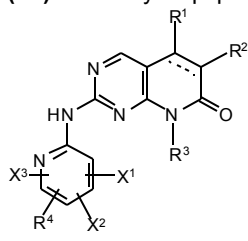
(73) УОРНЕР-ЛАМБЕРТ КОМПАНІ ЛЛСІ, US

(56) WO, 01/55148, A1, 2001

WO, 01/70741, A1, 2001

WO, 02/64594, A1, 2002

(57) 1. Сполука формули I:



(I)

і її фармацевтично прийнятна сіль, естер, амід або пролікарська форма, в якій:

пунктирна лінія представляє, необов'язково, зв'язок,

 $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$ , незалежно, вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкілу,  $C_1$ - $C_8$  алкокси,  $C_1$ - $C_8$  алкоксіалкілу, CN,  $NO_2$ ,  $OR^5$ ,  $NR^5R^6$ ,  $CO_2R^5$ ,  $COR^5$ ,  $S(O)_nR^5$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $NR^5COR^6$ ,  $NR^5SO_2R^6$ ,  $SO_2NR^5R^6$  і  $P(O)(OR^5)(OR^6)$ ; при умові, що принаймні один з  $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  повинен бути воднем; $n=0-2$ ; $R^1$  є, в кожному випадку, незалежно, воднем, галогеном,  $C_1$ - $C_6$  алкілом,  $C_1$ - $C_6$  галогеналкілом,  $C_1$ - $C_6$  гідроксіалкілом або  $C_3$ - $C_7$  циклоалкілом; $R^2$  і  $R^4$ , незалежно, вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_8$  алкілу,  $C_3$ - $C_7$  циклоалкілу,  $C_1$ - $C_8$  алкокси,  $C_1$ - $C_8$  алкоксіалкілу,  $C_1$ - $C_8$  галогеналкілу,  $C_1$ - $C_8$  гідроксіалкілу,  $C_2$ - $C_8$  алкенілу,  $C_2$ - $C_8$  алкінілу, нітрилу, нітро,  $OR^5$ ,  $SR^5$ ,  $NR^5R^6$ ,  $N(O)R^5R^6$ ,  $P(O)(OR^5)(OR^6)$ ,  $(CR^5R^6)_mNR^7R^8$ ,  $COR^5$ ,  $(CR^4R^5)_mC(O)R^7$ ,  $CO_2R^5$ ,  $CONR^5R^6$ ,  $C(O)NR^5SO_2R^6$ ,  $NR^5SO_2R^6$ ,  $C(O)NR^5OR^6$ ,  $S(O)_nR^5$ ,  $SO_2NR^5R^6$ ,  $P(O)(OR^5)(OR^6)$ ,  $(CR^5R^6)_mP(O)(OR^7)(OR^8)$ ,  $(CR^5R^6)_m$ -арили,  $(CR^5R^6)_m$ -гетероарили,  $-T(CH_2)_mQR^5$ ,  $-C(O)T(CH_2)_mQR^5$ ,  $NR^5C(O)T(CH_2)_mQR^5$  і  $-CR^5=R^6C(O)R^7$ ; або $R^1$  і  $R^2$  можуть утворювати карбоциклічну групу, що містить 3-7 кільцевих членів, переважно 5-6 кільцевих членів, до чотирьох з яких можуть, необов'язково, бути замінені гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, і де карбоциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, нітрилу, нижчого  $C_1$ - $C_8$  алкілу, нижчого  $C_1$ - $C_8$  алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, трифторметилу, N-гідроксіацетаміду, трифторметилалкілу, аміно і моно- або діалкіламіно,  $(CH_2)_mC(O)NR^5R^6$  і  $O(CH_2)_mC(O)OR^5$ , однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в карбоциклічному кільці, і якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного; $T \in O, S, NR^7, N(O)R^7, NR^7R^8W$  або  $CR^7R^8$ ,  $Q \in O, S, NR^7, N(O)R^7, NR^7R^8W, CO_2, O(CH_2)_m$ -гетероарил,  $O(CH_2)_mS(O)_nR^8$ ,  $(CH_2)_m$ -гетероарил або карбоциклічною групою, що містить 3-7 кільцеві члени, до чотирьох з яких є, необов'язково, гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в карбоциклічному кільці, і якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де карбоциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно виби-

(13) C2

(11) 79444

(19) UA

рають з галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, трифторметилу, N-гідроксіацетаміду, трифторметилалкілу, аміно і моно або діалкіламіно;

W є аніоном, що вибирають з групи, яка містить хлорид, бромід, трифторацетат і триетиламоній;

m = 0-6;

R<sup>4</sup> і один з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> і X<sup>3</sup> можуть утворювати ароматичне кільце, яке містить до трьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, і, необов'язково, заміщене до 4 груп, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіноалкілу, аміно, моно- або діалкіламіно, N-гідроксіацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксіалкілу, нітрилу, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>гетероарилу, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>гетероарилу, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> і C(O)R<sup>7</sup>;

R<sup>3</sup> є циклопентильною групою;

R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, незалежно, є воднем, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкілом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенілом, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкінілом, арилалкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом або гетероарилалкілом; або

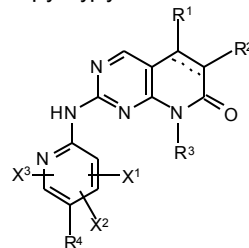
R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup>, коли приєднані до одного атома азота, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить 3-8 кільцевих членів, до чотирьох членів якого можуть бути, необов'язково, замінені гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки, S(O), S(O)<sub>2</sub> і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в гетероциклічному кільці, і якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де гетероциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіноалкілу, аміно, нітрилу, моно- або діалкіламіно, N-гідроксіацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксіалкілу, NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>7</sup>, C(O)NR<sup>7</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>7</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>гетероарилу, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>гетероарилу, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>7</sup> і (CH<sub>2</sub>)SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> є, незалежно, водень, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкініл, арилалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил або гетероарилалкіл; або

R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup>, коли приєднані до одного атома азоту, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічне кільце, що містить 3-8 кільцевих членів, до чотирьох членів якого є, необов'язково, гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки, S(O), S(O)<sub>2</sub> і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в гетероциклічному кільці, і якщо присутні

два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де гетероциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксіалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіноалкілу, аміно, нітрилу, моно- або діалкіламіно, N-гідроксіацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксіалкілу.

2. Сполука згідно з пунктом 1, що має наступну структуру:



в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> і X<sup>3</sup> є такими, як визначено для формули I.

3. Сполука згідно з пунктом 2, в якій R<sup>1</sup> є алкілом.

4. Сполука згідно з пунктом 2, в якій R<sup>1</sup> є метилом.

5. Сполука згідно з пунктом 2, в якій R<sup>2</sup> є (CO)CH<sub>3</sub>.

6. Сполука, яку вибирають з групи, що містить: 8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-бром-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-ону гідрохлорид,

8-циклопентил-6-етил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-ону гідрохлорид,

8-циклопентил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]пиримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид,

6-аміно-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-ону гідрохлорид,

6-бром-8-циклопентил-2-[5-((R)-1-метил-1-піролідин-2-іл)піридин-2-іламіно]-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-ону гідрохлорид,

6-бром-8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-ацетил-2-[5-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,

2-[5-[бис-(2-метоксietил)аміно]піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]пиримідин-7-он,









d)піримідин-7-он,  
8-циклопентил-2-[5-(4-фторбензиламіно)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-циклопентил-6-гідроксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]метансульфонамід,  
8-циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-метансульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-фенілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-циклопентил-6-етил-2-[5-(2-метоксіетокси)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-циклопентил-6-етил-2-[5-(2-метоксіетиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-(5-азетидин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-(5-азепан-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]ацетамід,  
8-циклопентил-6-етил-2-(5-феніламіно)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-циклопентил-6-етил-2-[5-(4-фторбензиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]метансульфонамід,  
8-циклопентил-6-етил-2-(5-метансульфоніл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-циклопентил-6-етил-2-(5-фенілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-(3-амінопролідін-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-(3-амінопролідін-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-2-[5-(3-амінопіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-етил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-амінопіролідін-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-етил-2-[5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-амінопіролідін-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-амінопіролідін-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-етил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-етил-2-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-амінопіролідін-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-2-[5-(3-амінопіролідін-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,

6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(1,6-нафтиридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(1,1-діоксо-1,6-тіоморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-гідроксиметил-5-метил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-2-(3-хлор-5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-(8-циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-3-піперазин-1-іл)піридин-2-карбонова кислота,  
 2-(6-ацетил-5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 3-{2-[6-(8-циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-ілокі]етокси}пропанова кислота,  
 [6-(8-циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-ілокі]оцтова кислота,  
 8-циклопентил-2-(5-{2-[5-метилпіридин-2-іл)етоксі]етокси}піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-бензолсульфонілпропокси)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-етил-2-{5-[2-(2-метоксіетоксі)етокси]піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-2-(5-{[3-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)пропіл]метиламіно}піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-2-{5-[3-імідазол-1-ілпропіл]метиламіно}піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.  
 7. Сполука згідно з пунктом 6, яку вибирають з групи, що містить:  
 8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-циклопентил-6-етил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-циклопентил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид,  
 6-аміно-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 6-бром-8-циклопентил-2-[5-((R)-метил-1-піролідін-2-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 6-бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,



6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-циклопентил-6-фтор-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-циклопентил-6-ізобутоксид-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 6-бензил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер,  
 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он і  
 6-бром-8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.  
 8. 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.  
 9. Спосіб лікування розладу або стану, викликаного ненормальною проліферацією клітин у ссавця, включаючи людину, що полягає у введенні згаданому ссавцю ефективної для лікування такого стану або розладу кількості сполуки згідно з пунктом 1.  
 10. Спосіб згідно з пунктом 9, де розлад або стан, що лікується, вибирають з групи, що містить проліферацію гладких м'язів судин, пов'язану з атеросклерозом, післяхірургічним васкулярним стено-

зом і рестенозом, і ендометріоз.

11. Спосіб лікування розладу або стану, викликаного інфекціями, що вибирають з групи, яка містить вірусні інфекції, такі як ДНК віруси, подібні герпесу, і РНК віруси, подібні ВІЛ, запалення, подібне ревматоїдному артрити, вовчак, діабет типу 1, діабетична нефропатія, розсіяний склероз і гломерулонефрит, відторгнення трансплантованого органа, включаючи трансплантат проти хазяїна, у ссавця, включаючи людину, що полягає у введенні згаданому ссавцю ефективної для лікування такого стану або розладу кількості сполуки згідно з пунктом 1.

12. Спосіб лікування розладу, що вибирають з групи, яка містить аутоімунні захворювання, що вибирають з групи, яка містить псоріаз, запалення, подібне ревматоїдному артрити, вовчак, діабет типу 1, діабетична нефропатія, розсіяний склероз і гломерулонефрит, відторгнення трансплантованого органа, включаючи трансплантат проти хазяїна, у ссавця, включаючи людину, що полягає у введенні згаданому ссавцю ефективної для лікування такого стану або розладу кількості сполуки згідно з пунктом 1.

13. Спосіб лікування нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера, у ссавця, включаючи людину, що полягає у введенні згаданому ссавцю ефективної для лікування такого стану або розладу кількості сполуки згідно з пунктом 1.

14. Спосіб згідно з пунктом 9, де ненормальною проліферацією клітин є рак, що вибирають з групи, яка містить наступні види раку: рак молочної залози, яєчників, шийки матки, простати, яєчка, стравоходу, шлунка, шкіри, легені, кістки, товстої кишки, підшлункової залози, щитовидної залози, жовчовивідних протоків, щок і глотки (оральний), губ, язика, рота, зіва, тонкої кишки, ободової і прямої кишки, великої кишки, прямої кишки, мозку і центральної нервової системи, гліобластома, нейробластома, кератоакантома, епідермоїдна карцинома, великоклітинна карцинома, аденокарцинома, карцинома, недиференційована карцинома, соскоподібна карцинома, семінома, меланома, саркома, карцинома сечового міхура, карцинома печінки, карцинома нирки, мієлоїдні розлади, лімфоїдні розлади, хвороба Ходжкіна, рак ворсистих клітин і лейкоїд.

Цей винахід стосується заміщених 2-амінопіридинів, що є ефективними інгібіторами циклінзалежної кінази 4. Сполуки винаходу корисні при лікуванні запалення, і захворювань обумовлених проліферацією клітин, таких як рак і рестеноз.

Циклінзалежні кінази і залежні серин/треонін протеїнкінази є важливими клітинними ферментами, що виконують важливі функції у регулюванні клітинного ділення і проліферації. Циклічні елементи циклінзалежної кінази активуються регуляторними підодинамиціями відомими як цикліни. Було ідентифіковано, принаймні, 16 циклінів ссавців [Johnson D. G. and Walker C. L., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1999;39: 295-312]. Циклін B/cdk1, Циклін A/cdk2, Циклін E/cdk2, Циклін D/cdk4, Циклін D/Cdk6 і ймовірно інші гетеродимери, включаючи Cdk3 і Cdk7, є важливими регуляторами протікання клітинного циклу. Додатковими функціями Цик-

лін/Cdk гетеродимерів є регулювання транскрипції, ремонтування ДНК, диференціація і апоптоз [Morgan D. O., *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 1997; 13261-13291].

Було показано, що збільшення активності або тимчасове ненормальне активування циклінзалежних кіназ призводить до розвитку пухлин у людей [Sherr C. J., *Science* 1996; 274: 1672-1677]. Насправді, розвиток пухлини людини зазвичай пов'язаний з самими протеїнами Cdk або їх регуляторами [Cordon-Cardo C., *Am. J. Pathol.* 1995; 147: 545-560; Karp J. E. and Broder S., *Nat. Med.* 1995; 1: 309-320; Hall M. et al., *Adv. Pak Res.* 1996; 68: 67-108]. Інгібітори Cdk протеїнів, що зустрічаються у природі, такі як p16 і p27, викликають інгібування росту *in vitro* ліній клітин раку легенів [Kamb A., *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1998; 227: 139-148].

Низькомолекулярні інгібітори Cdk можуть бути

корисні при лікуванні кардіоваскулярних захворювань, таких як рестеноз і атеросклероз і інших васкулярних захворювань, що є наслідком відхилення проліферації клітин. Проліферація судин гладких м'язів і інтимальна гіперплазія після балонної ангіопластики інгібуються надмірною експресією протеїну p21, що є інгібітором циклінзалежної кінрази [Chang M. W. et al., J. Clin. Invest., 1995; 96: 2260; Yang Z-Y. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 1996; 93: 9905]. Крім того, пурин cdk2 інгібітор CVT-313 ( $K_i=95\text{нМ}$ ) дає більше ніж 80% інгібування утворення неоінтиму у щурів [Brooks E. E. et al., J. Biol. Chem. 1997: 29207-29211].

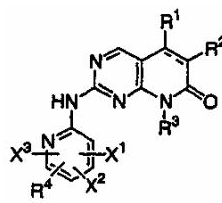
Cdk інгібітори можуть бути використані для лікування захворювань викликаних різними інфекційними агентами, включаючи грибки, протозойні паразити, такі як *Plasmodium falciparum*, і ДНК і РНК віруси. Наприклад, циклінзалежні кінрази необхідні для реплікації вірусу після інфікування вірусом звичайного герпесу (HSV) [Schang L. M. et al., J. Virol. 1998; 72: 5626] і Cdk гомологи відомі як такі, що відіграють значну роль в дріжджах.

Селективні інгібітори Cdk можуть бути використані для покращення стану при вірусних аутоімунних розладах. Хронічне запальне захворювання, ревматоїдний артрит, характеризується гіперплазією синовіальної тканини; інгібування проліферації синовіальної тканини повинно зменшити запалення і попередити руйнування суглобів. Експресія протеїну p16, що інгібуює Cdk, в синовіальних фіброблестах призводить до затримки росту [Taniguchi K. et al., Nat. Med. 1999; 5: 760-767]. Подібно, в моделі артриту у щурів, опухання суглобу значно інгібуються при лікуванні аденовірусом, що експресує p16. Cdk інгібітори можуть бути ефективні і при інших розладах проліферації клітин включаючи псоріаз (характеризується гіперпроліферацією кератиноцитів), гломерулонефрит і вовчак.

Деякі інгібітори Cdk можуть бути корисні як хемопротективні агенти через їх здатність інгібувати розвиток клітинного циклу нормальних нетрансформованих клітин [Chen et al. J. Natl. Cancer Institute, 2000; 92: 1999-2008]. Введення пацієнтам на рак інгібітору Cdk перед використанням цитотоксичних агентів може зменшувати сторонні ефекти, що зазвичай пов'язані з хіміотерапією. Нормальна проліферація тканин захищається від цитотоксичної дії впливом селективного інгібітору Cdk.

Огляд статей по низькомолекулярним інгібіторам циклінзалежних кіназ відзначив складність ідентифікування сполук, що специфічно інгібують Cdk протеїни без інгібування інших ферментів. Таким чином, невідлячись на можливість їх використання при лікуванні різних захворювань, на даний час, відсутні інгібітори Cdk схвалені для комерційного застосування [Fischer, P. M., Curr. Opin. Drug Discovery 2001, 4, 623-634; Fry, D. W. & Garrett, M. D. Curr. Opin. Oncologic, Endocrine & Metabolic Invest. 2000, 2, 40-59; Webster, K. R. & Kimball, D. Emerging Drugs 2000, 5, 45-59; Sielecki, T. M. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 1-18.].

Цей винахід забезпечує сполуки формули I:



в якій:

пунктирна лінія представляє, необов'язково, зв'язок,

$X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  в кожному випадку, незалежно, вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_6$ алкілу,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкілу,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ алкоксиалкілу, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, COR<sup>5</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>COR<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> і P(O)(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>); при умові, що принаймні один з  $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  повинен бути воднем;

$n=0-2$ ;

$R^1$  є, в кожному випадку, незалежно, воднем, галогеном,  $C_1$ - $C_6$ алкілом,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкілом,  $C_1$ - $C_6$ гідроксиалкілом або  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілом;

$R^2$  і  $R^4$ , незалежно, вибирають з водню, галогену,  $C_1$ - $C_8$ алкілу,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілу,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_1$ - $C_8$ алкоксиалкілу,  $C_1$ - $C_8$ галогеналкілу,  $C_1$ - $C_8$ гідроксиалкілу,  $C_2$ - $C_8$ алкенілу,  $C_2$ - $C_8$ алкінілу, нітрилу, нітро, OR<sup>5</sup>, SR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, N(O)R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, P(O)(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>), (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>5</sup>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>C(O)R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, S(O)<sub>n</sub>R<sup>5</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, P(O)(OR<sup>5</sup>)(OR<sup>6</sup>), (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>P(O)(OR<sup>7</sup>)(OR<sup>8</sup>), (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-арил, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-гетероарил, -T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>5</sup>, -C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>C(O)T(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>QR<sup>5</sup> і -CR<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>C(O)R<sup>7</sup>; або

$R^1$  і  $R^2$  можуть утворювати карбоциклічну групу, що містить 3-7 кільцевих членів, переважно 5-6 кільцевих членів, до чотирьох з яких можуть, необов'язково, бути замінені гетероатомом, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, і де карбоциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксиалкілу, нітрилу, нижчого  $C_1$ - $C_8$ алкілу, нижчого  $C_1$ - $C_8$ алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, трифторметилу, N-гідроксиацетаміду, трифторметилалкілу, аміно і моно або діалкіламіно, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> і -O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)OR<sup>5</sup>, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в карбоциклічному кільці і, що якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного;

T є O, S, NR<sup>7</sup>, N(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>W або CR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

Q є O, S, NR<sup>7</sup>, N(O)R<sup>7</sup>, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>W, CO<sub>2</sub>, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарил, O(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>S(O)<sub>n</sub>R<sup>8</sup>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-гетероарил або карбоциклічною групою, що містить 3-7 кільцевих членів, до чотирьох з яких є, необов'язково, гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в карбоциклічному кільці і, що якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де карбоциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксиалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкіл-

карбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, трифторметилу, N-гідроксиацетаміду, трифторметилалкілу, аміно і моно або діалкіламіно;

W є аніоном, що вибирають з групи, що містить хлорид, бромід, трифторацетат і триетиламоній;

m=0-6;

$R^4$  і один з  $X^1$ ,  $X^2$  і  $X^3$  можуть утворювати ароматичне кільце, що містить до трьох гетероатомів, які незалежно вибирають з кисню, сірки і азоту, і, необов'язково, заміщене до 4 груп, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксиалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіно, аміно, моно- або діалкіламіно, N-гідроксиацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксиалкілу, нітрилу,  $NR^7SO_2R^8$ ,  $C(O)NR^7R^8$ ,  $NR^7C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $C(O)NR^7SO_2R^8$ ,  $(CH_2)_mS(O)_nR^7$ ,  $(CH_2)_m$ -гетероарил,  $O(CH_2)_m$ -гетероарил,  $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$ ,  $O(CH_2)_mC(O)OR^7$ ,  $(CH_2)_nSO_2NR^7R^8$  і  $C(O)R^7$ ;

$R^5$  є воднем, арилом,  $C_1$ - $C_8$ алкілом,  $C_1$ - $C_8$ алкокси,  $C_3$ - $C_7$ циклоалкілом або  $C_3$ - $C_7$ гетероциклілом;

$R^5$  і  $R^6$ , незалежно, є воднем,  $C_1$ - $C_8$ алкілом,  $C_2$ - $C_8$ алкенілом,  $C_2$ - $C_8$ алкінілом, арил алкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом або гетероарилалкілом; або

$R^5$  і  $R^6$ , коли приєднані до одного атому азоту, узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що містить 3-8 кільцеві члени, до чотирьох членів якого можуть бути, необов'язкові, замінені гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки, S(O), S(O)<sub>2</sub> і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в гетероциклічному кільці і що, якщо присутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де гетероциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксиалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіно, аміно, нітрилу, моно- або діалкіламіно, N-гідроксиацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксиалкілу,  $NR^7SO_2R^8$ ,  $C(O)NR^7R^8$ ,  $NR^7C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^7$ ,  $C(O)NR^7SO_2R^8$ ,  $(CH_2)_mS(O)_nR^7$ ,  $(CH_2)_m$ -гетероарил,  $O(CH_2)_m$ -гетероарил,  $(CH_2)_mC(O)NR^7R^8$ ,  $O(CH_2)_mC(O)OR^7$  і  $(CH_2)_nSO_2NR^7R^8$ ;

$R^7$  і  $R^8$  є, незалежно, водень,  $C_1$ - $C_8$ алкіл,  $C_2$ - $C_8$ алкеніл,  $C_2$ - $C_8$ алкініл, арилалкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил, гетероарил або гетероарилалкіл; або

$R^7$  і  $R^8$ , коли приєднані до одного атому азоту, узяті разом з атомом азоту до якого вони приєднані, можуть утворювати гетероциклічне кільце, що містить 3-8 кільцеві члени, до чотирьох членів якого є, необов'язково, гетероатомами, що незалежно вибирають з кисню, сірки, S(O), S(O)<sub>2</sub> і азоту, однак, при умові, що присутній, принаймні, один атом вуглецю в гетероциклічному кільці і що, якщо при-

сутні два або більша кількість атомів кисню, кільцеві атоми кисню не знаходяться в сусідніх положеннях один до одного, де гетероциклічна група незаміщена або заміщена однією, двома або трьома групами, що незалежно вибирають з галогену, гідрокси, гідроксиалкілу, нижчого алкілу, нижчого алкокси, алкоксикарбонілу, алкілкарбонілу, алкілкарбоніламіно, аміноалкілу, аміноалкілкарбонілу, трифторметилу, трифторметилалкілу, трифторметилалкіламіно, аміно, нітрилу, моно- або діалкіламіно, N-гідроксиацетамідо, арилу, гетероарилу, карбоксиалкілу; і

і їх фармацевтично прийнятні солі, естери, аміді і проліки.

Цей винахід визначає 2-(2'-піридил)піrido[2,3-d]піримідинони як сполуки, що є корисними для лікування захворювань з неконтрольованою проліферацією клітин, включаючи, але не обмежується, проліферативні захворювання, такі як рак, респіраторний і ревматоїдний артрит. Крім того, ці сполуки корисні для лікування запалення і запальних захворювань. Крім того, ці сполуки корисні як протиінфекційні агенти. Однак, ці сполуки корисні як хеміопротективні агенти через їх здатність інгібувати розвиток клітинного циклу нормальних нетрансформованих клітин. Більшість сполук винаходу мають неочікуване покращення селективності по відношенню до серин/треонінкінази циклінзалежна кіназа 4 і циклінзалежна кіназа 6. Сполуки легко синтезувати і можна вводити пацієнтам за допомогою різних способів.

Сполуки формули I можуть містити хіральні центри і тому можуть існувати в різних енантомерних і діастереомерних формах. Цей винахід стосується всіх оптичних ізомерів і всіх стереоізомерів сполук формули I, також як і рацемічних сумішей і окремих енантіомерів і діастереомерів таких сполук і їх сумішей, і всіх фармацевтичних композицій і способів лікування визначених вище, що їх містять або використовують, відповідно.

Оскільки сполуки формули I цього винаходу можуть мати, принаймні, два асиметричні центри, вони здатні зустрічатись в різних стереоізомерних формах або конфігураціях. Однак, сполуки можуть існувати у вигляді окремих (+)- і (-)-оптичноактивних формах, також як і вигляді їх сумішей. Представлений винахід включає всі такі форми в свої межі. Окремі ізомери можна одержати за допомогою відомих способів, таких як оптичне розділення, оптичоселективні реакції або хроматографічне розділення при одержанні кінцевого продукту або його проміжної сполуки.

Сполуки представленого винаходу можуть існувати в несольватованих формах, також як і у вигляді сольватованих форм, включаючи гідратовані форми. Загалом, сольватовані форми, включаючи гідратовані форми, є еквівалентами несольватованих форм і призначені для охоплення межами представленого винаходу.

Представлений винахід також стосується ізотопмічених сполук, що є ідентичними згаданим сполукам формули I, але в яких один або більша кількість атомів замінена атомом, що має атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або атомного числа, що зазвичай зустрічається в природі. Прикладами ізотопів, які

можна включити в сполуки представленого винаходу є ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, хлору, такі як  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  і  $^{36}\text{Cl}$ . Сполуки представленого винаходу, їх проліки і фармацевтично прийнятні солі згаданих сполук, які містять вищезгадані ізотопи і/або інші ізотопи інших атомів включені в межі цього винаходу. Мічені ізотопами сполуки представленого винаходу, наприклад, такі в які включені радіоактивні ізотопи, такі як  $^3\text{H}$  і  $^{14}\text{C}$ , корисні при дослідженнях лікарських препаратів і/або в якості субстратів для дослідження розподілення в тканинах. Тритійовані, тобто,  $^3\text{H}$ , і вуглець-14, тобто,  $^{14}\text{C}$ , ізотопи є особливо переважними, що обумовлено легкістю їх одержання і детектування. Крім того, заміщення важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто,  $^2\text{H}$ , може мати деякі терапевтичні переваги, що обумовлюється більшою метаболічною стабільністю, наприклад, підвищується період напіврозкладу in vivo або зменшується доза, що потребується і, тому, в деяких випадках це може бути більш вигідніше. Мічені ізотопами сполуки формули I цього винаходу можна одержати використовуючи методики описані на Схемах і/або Прикладах описаних тут, шляхом заміщення неміченого ізотопом реагенту на мічений ізотопом реагент.

Крім того, сполуки формули I здатні утворювати фармацевтично прийнятні рецептури, що містять солі, включаючи, але не обмежується, кислотноадитивні і/або основоадитивні солі, сольвати і N-оксиди сполуки Формули I.

Цей винахід також забезпечує фармацевтичні рецептури, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I або її терапевтично прийнятну сіль і її фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач. Всі ці форми знаходяться в межах представленого винаходу.

Термін "алкіл," в представленому винаході означає нерозгалужений або розгалужений вуглеводневий радикал, що має від 1 до 10 атомів вуглецю і включає, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізо-пентил, н-гексил і т.і.

"Алкеніл" означає нерозгалужені або розгалужені вуглеводневі радикали, що мають від 2 до 8 атомів вуглецю і, принаймні, один подвійний зв'язок і включає, але не обмежується, етеніл, 3-бутен-1-іл, 2-етенілбутил, 3-гексен-1-іл, і т.і. Термін "алкеніл" включає, циклоалкеніл, і гетероалкеніл, в якому 1-3 гетероатоми вибирають з O, S, N або заміщеного азоту можуть замінювати атоми вуглецю.

"Алкініл" означає нерозгалужені або розгалужені вуглеводневі радикали, що мають від 2 до 8 атомів вуглецю і, принаймні, один потрійний зв'язок і включає, але не обмежується, етиніл, 3-бутин-1-іл, пропініл, 2-бутин-1-іл, 3-пентин-1-іл, і т.і.

"Циклоалкіл" означає моноциклічну або поліциклічну вуглеводневу групу з 3-8 атомами вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклобутил, адамантил, норпінаніл, декалініл, норборніл, циклогексил і циклопентил. Такі групи можуть бути заміщені такими групами як: гідрокси, кето, аміно, алкіл і діал-

кіламіно, і т.і.. Також включаються кільця, в яких 1-3 гетероатоми замінюють вуглеці. Такі групи називаються "гетероцикліл," який означає циклоалкільну групу, що також несе, принаймні, один гетероатом, що вибирають з O, S, N або заміщеного азоту. Прикладами таких груп є, але не обмежується, оксираніл, піролідиніл, піперидил, тетрагідропіран і морфолін.

Термін "алкокси" означає нерозгалужені або розгалужені алкіли, що мають 1-10 атомів вуглецю і приєднані через кисень. Прикладами таких груп є, але не обмежується, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, 2-пентилокси, ізопентокси, неопентокси, гексокси, 2-гексокси, 3-гексокси і 3-метилпентокси. Крім того, алкокси стосується поліетерів, таких як  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-\text{CH}_3$ , і т.і..

"Ацил" означає алкіл або арил (Ar), що має 1-10 атомів вуглецю приєднаний через карбонільну групу, тобто,  $\text{R}-\text{C}(\text{O})-$ . Наприклад, ацил включає, але не обмежується,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алканойл, включаючи заміщений алканойл, де алікільна частина може бути заміщена  $\text{NR}^4\text{R}^5$  або карбоциклічною або гетероциклічною групою. Типовими ацильними групами є ацетил, бензоїл і т.і..

Алкіл, алкеніл, алкокси і алкініл описані вище є, необов'язково, заміщеними переважно 1-3 групами, що вибирають з  $\text{NR}^4\text{R}^5$ , феніл, заміщений феніл, то  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкіл,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкокси, гідрокси, карбокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкоксикарбоніл, галоген, нітрил, циклоалкіл і 5-або 6-членне гетероциклічне кільце, що має 1 або 2 гетероатоми, що вибирають з азоту, заміщеного азоту, кисню і сірки. "Заміщений азот" означає азот, що несе  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$  алкіл або  $(\text{CH}_2)_p\text{Ph}$ , де  $p$  є 1, 2 або 3. Пергало і полігало заміщення також включено.

Прикладами заміщених алкільних груп є, але не обмежується, 2-аміноетил, 2-гідроксиетил, пентахлоретил, трифторметил, 2-діетиламіноетил, 2-диметиламінопропіл, етоксикарбонілметил, 3-фенілбутил, метанілсульфанілметил, метоксиметил, 3-гідроксипентил, 2-карбоксибутил, 4-хлорбутил, 3-циклопропілпропіл, пентафторетил, 3-морфолінопропіл, піперазинілметил і 2-(4-метилпіперазиніл)етил.

Прикладами заміщених алкінільних груп є, але не обмежується, 2-метоксietiніл, 2-етилсульфанілетиніл, 4-(1-піперазиніл)-3-(бутиніл), 3-феніл-5-гексиніл, 3-діетиламіно-3-бутиніл, 4-хлор-3-бутиніл, 4-циклобутил-4-гексеніл і т.і..

Типовими заміщеними алкоксигрупами є амінометокси, трифторметокси, 2-діетиламіноетокси, 2-етоксикарбонілетокси, 3-гідроксипропокси, 6-карбоксигексилокси, і т.і..

Крім того, прикладами заміщених алкільних, алкенільних і алкінільних груп є, але не обмежується, диметиламінометил, карбоксиметил, 4-диметиламіно-3-бутен-1-іл, 5-етилметиламіно-3-пентин-1-іл, 4-морфолінобутил, 4-тетрагідропіридинілбутил, 3-імідазолідин-1-ілпропіл, 4-тетрагідротіазол-3-ілбутил, фенілметил, 3-хлорфенілметил і т.і..

Термін "аніон" означає негативно заряджений протион, такий як хлорид, бромід, трифторацетат і триетиламоній.

Термін "галоген" в представленому винаході

означає фтор, бром, хлор і йод.

"Тетероарил" означає одно або поліароматичні кільцеві системи з 5-, 6- або 7-членними кільцями, що містять, принаймні, від одного до чотирьох гетероатомів, що вибирають з азоту, кисню або сірки. Такі гетероарильні групи включають, наприклад, тієніл, фураніл, тiazоліл, триазоліл, імідазоліл, (ізо)ксазоліл, оксадіазоліл, тетразоліл, піридил, тіадіазоліл, оксадіазоліл, оксатіадіазоліл, тіатриазоліл, піримідиніл, (ізо)хінолініл, нафтіридиніл, фталімідил, бензімідазоліл і бензоксазоліл. Переважним гетероарилом є піридин.

"Арил" означає ароматичну карбоциклічну групу, що має одне кільце (наприклад, феніл), декілька кілець (наприклад, біфеніл), або багато конденсованих кілець серед яких, принаймні, одне є ароматичним, (наприклад, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, нафтил, антрил або фенантрин), яке може бути моно-, ди- або тризаміщеним, наприклад, галогеном, нижчим алкілом, нижчим алкокси, нижчим алкілтіо, трифторметилом, нижчим ацилокси, арилом, гетероарилом і гідрокси. Переважним арилом є феніл.

Термін "рак" включає, але не обмежується, наступними видами раку: ракомолочної залози, яєчників, шийки, простати, яєчка, стравоходу, шлунку, шкіри, легені, кістки, товстої кишки, підшлункової залози, щитовидної залози, жовчовивідних протоків, щокі і глотки (оральний), губ, язика, роту, зеву, тонкої кишки, ободочної і прямої кишки, великої кишки, прямої кишки, мозку і центральної нервової системи, гліобластома, нейробластома, кератоакантома, епідермоїдна карцинома, великоклітинна карцинома, аденокарцинома, аденома, аденокарцинома, фолікулярна карцинома, недиференційована карцинома, сосковидна карцинома, семінома, меланома, саркома, карцинома сечового міхура, карцинома печінки, карцинома нирки, мієлоїдні розлади, лімфоїдні розлади, хвороба Ходжкіна, рак ворсистих клітин і лейкомія.

Термін "лікування", як тут використовується, стосується обертання, полегшення, інгібування розвитку або попередження розладу або стану для якого такі терміни використовуються, або попередження одного або більшої кількості симптомів такого стану або розладу. Термін "терапія", як тут використовується, стосується акту лікування, де "лікування" є визначенням тут вище.

Термін "фармацевтично прийнятні солі, естери, аміді і проліки", як тут використовується, стосується тих карбоксилатних солей, амінокислотних адитивних -солей, естерів, амідів і проліків сполук представленого винаходу, які є, в межах рамок медичних формулювань, придатними для використання в контакт з тканинами без провокування надмірної токсичності, подразнення, алергічної відповіді і т.і., співставимий з помірним співвідношенням користь/ризик, і ефективним для їх плануемого використання, також як і цвітерйонні форми, коли можливо, сполук винаходу.

Термін "солі" стосується відносно нетоксичних, неорганічних і органічних кислотноадитивних солей сполук представленого винаходу. Ці солі можна одержати *in situ* під час кінцевого виділення і очищення сполук або за допомогою окремої реакції очищеної сполуки в її вільноосновній формі з

придатною органічною або неорганічною кислотою і виділення одержаної таким чином солі. Оскільки сполуки формули I цього винаходу є основними сполуками, вони всі здатні утворювати широкий перелік різних солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, часто бажано на практиці спочатку виділити основну сполуку з реакційної суміші як фармацевтично неприйнятну сіль і потім просто перетворити у вільну основу сполуки шляхом обробки лужним реагентом і потім перетворити вільну основу у фармацевтично прийнятну кислотноадитивну сіль. Кислотноадитивні солі основних сполук одержують шляхом контактування вільної основи з достатньою кількістю бажаної кислоти з утворенням солі. Вільноосновну форму можна регенерувати шляхом контактування сольової форми з основою і виділення вільної основи звичайним чином. Вільноосновні форми відрізняються від їх відповідних сольових форм деякими фізичними властивостями, такими як розчинність в полярних розчинниках, але в іншому солі є еквівалентними їх відповідним вільним основам для цілей представленого винаходу.

Фармацевтично прийнятні основноадитивні солі одержують з металів або амінів, таких як гідроксиди лужних або лужноземельних металів або органічні аміни. Прикладами металів, що використовуються як катіони є натрій, калій, магній, кальцій і ті. Прикладами придатних амінів є N,N'-дибензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилглуксамін і прокаїн; дивіться, [наприклад, Berge et al., *supra*].

Основноадитивні солі кислих сполук одержують шляхом контактування вільнокислотної форми з достатньою кількістю бажаної основи з утворенням солі звичайним чином. Вільнокислотну форму можна регенерувати шляхом контактування сольової форми з кислотою і виділення вільної кислоти звичайним чином. Вільнокислотні форми відрізняються від їх відповідних сольових форм деякими фізичними властивостями такими як розчинність в полярних розчинниках, але в іншому солі є еквівалентними їх відповідним вільним кислотам для цілей представленого винаходу.

Солі можна одержати з неорганічних кислот неорганічних кислот сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфат, бісульфат, нітрат, фосфат, гідрофосфат, дигідрофосфат, метафосфат, пірофосфат, хлорид, бромід, йодид, з таких як хлорводнева, азотна, фосфорна, сірчана, бромводнева, йодводнева, фосфориста і ті. Характерними солями є гідробромідна, гідрохлоридна, сульфатна, бісульфатна, нітратна, ацетатна, оксалатна, валератна, олеатна, пальмітатна, стеаратна, лауратна, боратна, бензоатна, лактатна, фосфатна, тозилатна, цитратна, малеатна, фумаратна, сукцинатна, тартратна, нафтилатна, мезилатна, глюкогептаноатна, лактобіонатна, лаурилсульфонатна і ізотіонатна солі і т.і.. Солі також можна одержати з органічних кислот, таких як аліфатичні моно- і дикарбонові кислоти, фенілзаміщені алканові кислоти, гідроксисиланові кислоти, алкандіонові кислоти, ароматичні кислоти, аліфатичні і ароматичні сульфонові кислоти і т.і..

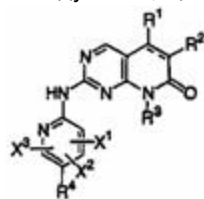
Характерними солями є ацетатна, пропіонатна, капратна, ізобутиратна, оксалатна, малонатна, сукцинатна, субератна, себакатна, фумаратна, малеатна, манделатна, бензоатна, хлорбензоатна, метилбензоатна, динітробензоатна, фталатна, бензолсульфонатна, толуолсульфонатна, фенілацетатна, цитратна, лактатна, малеатна, тартратна, метансульфонатна і т.і.. Фрамацевтично прийнятні солі можуть включати катіони лужних і лужноземельних металів, такі як натрій, літій, калій, кальцій, магній і т.і., також як і нетоксичні амонієві, четвертинні амонієві і аміно катіони включають, але не обмежується, амонієм, тетраметиламонієм, тетраетиламонієм, метиламіном, диметиламіном, триметиламіном, триетиламін, етиламін і т.і.. Також охоплюються солі амінокислот, такі як аргінат, глюконат, галактуронат і т.і.. [Дивіться, наприклад, Berge S. M. et al., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977; 66: 1-19], який включений сюди як посилання.

Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних естерів сполук цього винаходу є С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілові естери, де алкільна група є розгалуженою або нерозгалуженою. Прийнятними естерами також є С<sub>5</sub>-С<sub>7</sub>циклоалкілові естери, також як і арилалкілові естери, такі як, але не обмежується, бензилові. С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкілові естери є переважними. Естери сполук представленого винаходу можна одержати згідно з загальновідомими способами ["March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001].

Прикладами фармацевтично прийнятних нетоксичних амідів сполук цього винаходу є аміді, що є похідними від амонію, первинних С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкіламінів і вторинних С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>діалкіламінів, де алкільні групи є розгалуженими або нерозгалуженими. У випадку вторинних амінів, амін також може бути у формі 5- або 6-членного гетероциклу, що містить один атом азоту. Аміді, що є похідними від амонію, С<sub>1</sub>-С<sub>3</sub>алкіл первинні аміни і С<sub>1</sub>-С<sub>2</sub>діалкіл вторинні аміни є переважними. Аміді сполук представленого винаходу можна одержати згідно з загальновідомими способами, такими як ["March's Advanced Organic Chemistry, 5<sup>th</sup> Edition". M. B. Smith & J. March, John Wiley & Sons, 2001].

Термін "пролікарська форма" стосується сполук, що легко трансформуються in vivo з утворенням вихідної сполуки приведеної вище формули, наприклад, під дією гідролізу в крові. Повний огляд приведений в [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol.14 of the A.C.S. Symposium Series, i в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987], обидва з яких включені сюди як посилання.

Переважними сполуками представленого винаходу є такі, що мають формулу II:



в якій R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> і X<sup>3</sup>, є такими як визначено для формули I.

II

в одному з переважних втілень представлено-го винаходу один з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> або X<sup>3</sup> є воднем, галогеном або алкілом.

В наступному переважному втіленні представлено-го винаходу один з X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup> або X<sup>3</sup> є OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> або COR<sup>5</sup>.

В найбільш переважному втіленні представлено-го винаходу X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=H.

В іншому переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>1</sup> є воднем, галогеном або алкілом.

В більш переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>1</sup> є алкілом.

В переважному втіленні представлено-го винаходу один з R<sup>2</sup> і R<sup>4</sup> є воднем, галогеном, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілом, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкокси, нітрилом, OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COR<sup>5</sup>, (CR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)<sub>m</sub>C(O)R<sup>7</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-арил або (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-гетероарил.

В більш переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>4</sup> є воднем, галогеном, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілом, OR<sup>5</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, COR<sup>5</sup>, (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-арил або (CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)<sub>m</sub>-гетероарил.

В наступному переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>4</sup> є воднем, OR<sup>5</sup> або NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

В іншому переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>3</sup> є С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілом.

В ще одному іншому переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> є воднем, С<sub>1</sub>-С<sub>8</sub>алкілом, С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкенилом, С<sub>2</sub>-С<sub>8</sub>алкінілом, арилалкілом, циклоалкілом, гетероциклоалкілом, арилом, гетероарилом або гетероарилалкілом.

В наступному переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють карбоциклічне кільце, що містить 3-8 члени, до чотирьох членів якого є гетероатомами.

В більш переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють карбоциклічне кільце, що містить 5 або 6 членів, до двох членів якого є гетероатомами.

В найбільш переважному втіленні представлено-го винаходу R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> разом з атомом азоту до якого вони приєднані утворюють піперазинове кільце.

Наступними переважними втіленнями представлено-го винаходу є сполуки Формули I, в якій R<sup>4</sup> є дизаміщеним аміном.

Особливо переважними втіленнями представлено-го винаходу є сполуки Формули I, в яких R<sup>1</sup> є метилом і R<sup>3</sup> є цикlopентилом.

Переважними втіленнями представлено-го винаходу є, але не обмежується, сполуки приведені нижче:

8-Цикlopентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он,

6-Бром-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону гідрохлорид,

8-Цикlopентил-6-етил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону гідрохлорид,

8-Цикlopентил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид,

6-Аміно-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-



6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-{6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер,  
 8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-в-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер,  
 8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер,  
 8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-{6-[8-Циклопентил-6-етоксиметил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер,  
 8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-{6-[8-Циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер,  
 8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 [8-Циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-ілметил]карбаїїнової кислоти бензиловий естер,  
 8-Циклопентил-2-[5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-6-(1-етоксивініл)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,

8-Циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-6-пропіоніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.  
 Інші втілення представленого винаходу включають, але не обмежуються, приведені нижче сполуки:  
 6-Бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-фтор-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-Циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-Циклопентил-6-ізобутокс-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 6-Бензил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид,  
 2-[5-(4-трет-Бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-Амінопіролідін-1-іл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3-етиламінопіролідін-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-(5-піролідін-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-[3-(1-Аміно-1-метилетил)піролідін-1-іл]піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 1-[6-(6-Бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідро-піридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піролідін-2-карбонова кислота,  
 6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(4-діетиламінобутиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-



1-[6-(6-Бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піролідин-2-карбонова кислота,  
6-Бензил-8-циклопентил-2-[5-(4-діетиламінобутиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-(3-Амінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-2-[5-(3-етиламінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-піролідин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-[3-(1-Аміно-1-метилетил)піролідин-1-іл]піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
1-[6-(8-Циклопентил-6-гідроксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піролідин-2-карбонова кислота,  
8-Циклопентил-2-[5-(4-діетиламінобутиламіно)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-2-[5-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-[5-(3-етиламінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-(5-піролідин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Аміно-2-[5-[3-(1-аміно-1-метилетил)піролідин-1-іл]піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
1-[6-(6-Аміно-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піролідин-2-карбонова кислота,  
6-Аміно-8-циклопентил-2-[5-(4-діетиламінобутиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-

d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-діетиламінопіридин-2-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-2-{5-[біс-(2-гідроксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-8-циклопентил-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-2-[5-(2-аміноетиламіно)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-диметиламінопіридин-2-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-N-метилацетамід,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиетоксиметил)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-діетиламіноетокси)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піролідин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(6-метил-5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-діетиламінопіридин-2-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-2-{5-[біс-(2-гідроксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-8-циклопентил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-2-{5-[біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-8-циклопентил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-2-[5-(2-аміно-етиламіно)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-диметиламінопіридин-2-іламіно)-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(6-Ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-a]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-N-метилацетамід,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-метоксиетоксиметил)піридин-2-іламіно]-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2-

N-[6-(8-Циклопентил-6-гідроксиметил-7-оксо-

7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]ацетамід,  
8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-феніламінопіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-2-[5-(4-фторбензиламіно)піридин-2-іламіно]-6-гідроксиметил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-Циклопентил-6-гідроксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]метансульфонамід,  
8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-метансульфонілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-фенілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-етил-2-[5-(2-метоксиетокси)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-етил-2-[5-(2-метоксиетиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-(5-Азетидин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-(5-Азепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]ацетамід,  
8-Циклопентил-6-етил-2-(5-феніламінопіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-етил-2-[5-(4-фторбензиламіно)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
N-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]метансульфонамід,  
8-Циклопентил-6-етил-2-(5-метансульфонілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
8-Циклопентил-6-етил-2-(5-фенілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-(3-Амінопіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(морфолін-4-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он,  
2-[5-(3-Амінопіролідин-1-карбоніл)піридин-2-іламіно]-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-

[illegible]

піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(морфолін-4-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-2-[5-(3-амінопіролідин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он, і  
 6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-([1,6]нафтіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(1,1-діоксо-1,6-тіоморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-гідроксиметил-5-метил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-2-(3-хлор-5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 4-[6-Ацетил-5-метил-7-оксо-2-(піридин-2-іламіно)-7Н-піридо[2,3-d]піримідин-8-іл]-циклогексанкарбонова кислота,  
 4-[6-Ацетил-2-(5-диметиламіно)піридин-2-іламіно]-5-метил-7-оксо-7Н-піридо[2,3-d]піримідин-8-іл]циклогексанкарбонова кислота,  
 6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(піперазин-1-сульфоніл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)-3-піперазин-1-іл)піридин-2-карбонова кислота,  
 2-(6-Ацетил-5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8-циклопентил-6-етил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 3-[2-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-ілокси]етокси]пропанова кислота,  
 [6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-ілокси]оцтова кислота,  
 8-Циклопентил-2-(5-[2-[2-(5-метилпіридин-2-іл)етокси]етокси]піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 2-[5-(3-Бензолсульфонілпропокси)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-6-етил-2-[5-[2-(2-метоксиетокси)етокси]піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-2-(5-[3-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)пропіл]метиламіно)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 8-Циклопентил-2-[5-[3-(імідазол-1-іл)пропіл]метиламіно]піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-5-метил-2-(5-метилпіридин-2-іламіно)-8-піридин-4-іл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он,  
 6-Ацетил-2-[5-(3,4-дигідроксипіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-метоксиметил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.

Цей винахід забезпечує спосіб лікування розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить

розлади проліферації клітин, такі як рак, проліферація гладких м'язів судин пов'язана з атеросклерозом, післяхірургічним васкулярним стенозом, рестенозом і ендометріозом; інфекції, включаючи вірусні інфекції, такі як ДНК віруси подібні герпесу і РНК віруси подібні ВІЛ, і фунгіцидні інфекції; аутоімунні захворювання, такі як псоріаз, запалення подібне ревматоїдному артрити, вовчак, діабет типу 1, діабетична нефропатія, розсіяний склероз і гломерулонефрит, відторгнення трансплантованого органу, включаючи трансплантат проти хазяїна, у ссавця, включаючи людину, що полягає у введенні згаданому ссавцеві ефективної для лікування такого розладу або стану кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також забезпечує сполуки формули I, що корисні для лікування ненормальної проліферації клітин, такої як рак. Винахід забезпечує спосіб лікування розладів ненормальної проліферації, таких як рак, що вибирають з групи, яка містить наступні види раку: ракомолочної залози, яєчників, шийки, простати, яєчка, стравоходу, шлунку, шкіри, легені, кістки, товстої кишки, підшлункової залози, щитовидної залози, жовчовивідних протоків, щокі і глотки (оральний), губ, язика, роту, зеву, тонкої кишки, ободочної і прямої кишки, великої кишки, прямої кишки, мозку і центральної нервової системи, гліобластома, нейробластома, кератоакантома, епідермоїдна карцинома, великоклітинна карцинома, аденокарцинома, аденома, аденокарцинома, фолікулярна карцинома, недиференційована карцинома, сосковидна карцинома, семінома, меланома, саркома, карцинома сечового міхура, карцинома печінки, карцинома нирки, мієлоїдні розлади, лімфоїдні розлади, хвороба Ходжкіна, рак ворсистих клітин і лейкомія, що полягає у введенні суб'єкту, що потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Наступним втіленням цього винаходу є спосіб лікування суб'єктів, що страждають від захворювань викликаних проліферацією гладких м'язів судин. Сполуки в межах представленого винаходу ефективно інгібують проліферацію і міграцію клітин гладких м'язів судин. Спосіб включає введення суб'єкту, що потребує такого лікування, достатньої для інгібування проліферації і/або міграції гладких м'язів судин кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також забезпечує спосіб лікування суб'єкта, що страждає на подагру, що полягає у введенні згаданому суб'єкту, що потребує лікування, достатньої для лікування стану кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід також забезпечує спосіб лікування суб'єкта, що страждає на хворобу нирок, таку як полікістозна нирка, що полягає у введенні згаданому суб'єкту, що потребує лікування, достатньої для лікування стану кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Оскільки вони мають інгібуючу активність по відношенню до *cdks* і інших кіназ, сполуки представленого винаходу також корисні як дослідницькі інструменти для дослідження механізмів дії цих кіназ, як *in vitro*, так і *in vivo*.

Описані вище способи лікування переважно здійснюють шляхом введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули I (викладено нижче) суб'єкту, що потребує лікування. Сполуки представленого винаходу є заміщеними 2-амінопіридинами, що є сильними інгібіторами циклінзалежних кіназ 4 (cdk4). Сполуки легко синтезувати і можна ввести за допомогою різних шляхів, включаючи перорально і парентерально, і мають малу або зовсім нетоксичні. Сполуки винаходу є членами класу сполук Формули I.

Цей винахід забезпечує фармацевтичну композицію, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і її фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

Багато сполук представленого винаходу є селективними інгібіторами циклінзалежної кінрази cdk4, що говорить, що вони інгібують cdk4 більш сильно ніж інші серин-треонін кінрази, включаючи інші циклінзалежні кінрази, такі як cdk2. Невд्वлячись на їх селективне інгібуння cdk4, сполуки винаходу можуть інгібувати інші кінрази, хоча і при вищих концентраціях, ніж при яких вони інгібують cdk4. Однак, сполуки представленого винаходу також можуть інгібувати Cdk6 при концентраціях подібним тим, що необхідні для інгібуння cdk4, оскільки Cdk6 є структурно подібною і виконує подібні з cdk4 функції.

Переважними втіленнями представленого винаходу є сполуки формули I, що інгібують cdk4, принаймні, приблизно в 100-разів сильніше ніж вони інгібують cdk2.

Переважне втілення представленого винаходу забезпечує спосіб інгібуння cdk4 в нижчій дозі, ніж необхідно для інгібуння cdk2, що полягає у введенні переважної сполуки формули I в кількості, що селективно інгібуює cdk4 порівняно з cdk2.

Сполуки формули I цього винаходу мають корисні фармацевтичні і медичні властивості. Більшість сполук формули I цього винаходу демонструють значну селективну інгібувальну активність до cdk4 і тому є цінними при лікуванні широкого переліку клінічних станів, в яких ненормально збільшується вміст cdk4 кінрази, або активується або присутня в нормальних кількостях і активності, але при яких інгібуння cdk4 є бажаним для лікування розладів клітинної проліферації. Такими розладами є, але не обмежується, перераховані в приведених нижче параграфах.

Сполуки представленого винаходу корисні для лікування раку (наприклад, лейкемії і раку легень, грудей, простати і шкіри, такого як меланома) і інших проліферативних захворювань, включаючи, але не обмежується, псоріаз, HSV, BIL, рестеноз і атеросклероз. Застосування сполук представленого винаходу для лікування рака, пацієнтом що потребує такого лікування, такого що має рак або інше проліферативне захворювання, полягає у прийнятті терапевтично ефективної кількості композиції, що містить, принаймні, одну сполуку представленого винаходу.

Сполуки представленого винаходу є селектив-

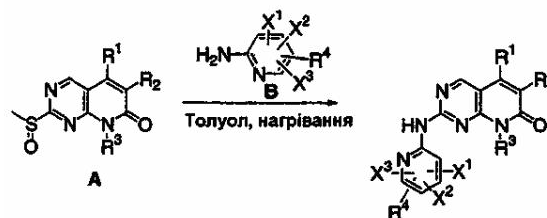
ними інгібіторами cdk4, що говорить, що вони інгібують cdk4 більш сильно ніж інші тірозинкінази і інші серин-треонін кінрази, включаючи інші циклінзалежні кінрази, такі як cdk2. Невд्वлячись на їх селективне інгібуння cdk4, сполуки винаходу можуть інгібувати інші кінрази, хоча і при вищих концентраціях, ніж при яких вони інгібують cdk4. Однак, сполуки представленого винаходу також можуть інгібувати Cdk6 при концентраціях подібним тим, що необхідні для інгібуння cdk4, оскільки Cdk6 є структурно подібною і виконує подібні з cdk4 функції.

Ілюстрація одержання сполук представленого винаходу показана на Схемах 1-13.

#### Синтез

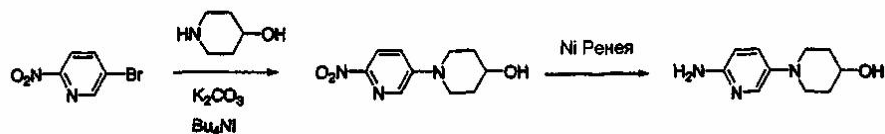
Сполуки винаходу можна одержати згідно з загальною Схемою 1. Збірку компонентів A і B зазвичай потребує їх комбінування в придатному розчиннику, такому як ДМСО, толуол або піридин, і нагрівання цієї суміші при 80-140°C. Може бути необхідна наступна стадія зняття захисту в залежності від природи замісника R<sup>4</sup>.

#### Схема 1



Синтез сульфоксидів представлених структурою A описаний раніше [в публікаціях PCT WO 98/32798 і WO 01/70741]. Такі проміжні сполуки одержують використовуючи стандартні і описані методики [Barvian et al., J. Med. Chem. 2000, 43, 4606-4616] виходячи з комерційно доступного піримідину, 4-хлор-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбонової кислоти етилового естеру. Похідні піридину B, де X<sup>1</sup>=X<sup>2</sup>=X<sup>3</sup>=водень можна одержати з комерційно доступного 5-бром-2-нітропіридину на основі або промотованого паладієм заміщення бромом нуклеофілом, таким як спирт або первинний або вторинний амін, з наступним відновленням нітрогрупи. Характерний приклад цього способу показаний на Схемі 2. Прикладами основ, що можуть бути використані в цій реакції, є K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> або Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Ці основи можуть бути використані в присутності каталізатору переносу фаз, такого як Bu<sub>4</sub>Nl. Реакції, що промотуються паладієм, типово проводять з каталізатором, таким як Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> або Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> і т.і. в неполярних органічних розчинниках, таких як бензол, толуол, тетрагідрофуран або ацетонітрил при температурах 25-110°C. Ці каталізатори типово використовують з придатним лігандом, таким як придатний ліганд, такий як BINAP, Xantphos або подібні ліганди на основі фосфіну і Pd. Відновлення нітрогрупи зазвичай проводять використовуючи нікель Ренея хоча можуть бути використані і інші відновлювальні агенти, включаючи паладій на вугіллі або Fe/HCl.

Схема 2



Коли, принаймні, один з  $X^1$ ,  $X^2$  або  $X^3$  не є воднем, похідні піридину В одержують способами відомими з попереднього рівня техніки. Приклади характерних методик можна знайти в [Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees, 1984, Pergamon, N.Y.; Volume 2, Chapter 2.08, Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurnos Jones]. Також, посилаючись на [Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Eds. A. R. Katritzky, C. W. Rees., E. Scriven, 1996, Pergamon, N.Y.; Volume 25, Chapter 5.05., Pyridines and their Benzoderivatives: Synthesis, Gurnos Jones]. Характерні приклади показані на Схемі 3.

Схема 3

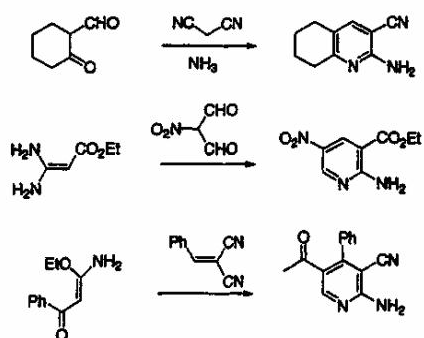
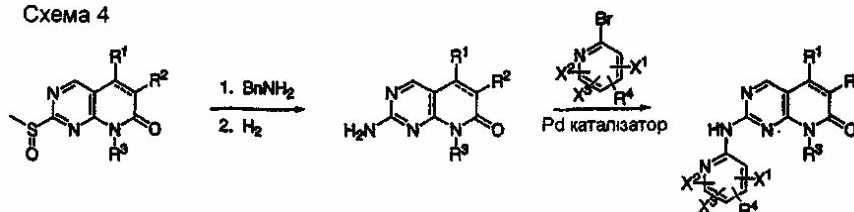


Схема 4

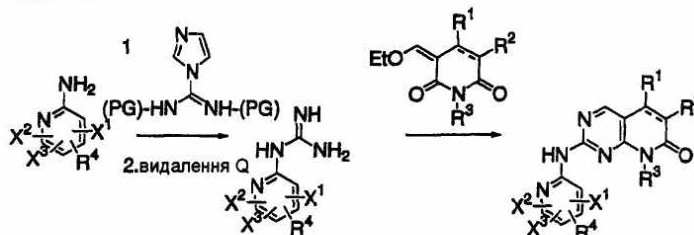


Інший альтернативний шлях до сполук представленого винаходу, піридиновий фрагмент перетворюють у гуанідин і конденсують з прийнятим партнером з утворенням піримідинового кільця використовуючи реакцію конденсації (Схема 5). Ця реакція конденсації типово потребує на-

Альтернативний шлях одержання сполук представленого винаходу включає перетворення піридопіримідинового ядра у піридопіримідин С-2 аміні як показано на Схемі 4 і використання цього аміну як нуклеофілу для заміни групи, що відходить, такої як бромід або йодид на піридиновому фрагменті. Цю реакцію проводять з палладієвим каталізатором з одержанням цільових сполук з виходами еквівалентними шляху показаному на Схемі 1. Прикладами палладієвих каталізаторів, що можуть бути використані в цій реакції є  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  або  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , і  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Ці каталізатори типово використовують з придатними лігандами, такими як BINAP, Xantphos або подібні ліганди Pd на основі фосфіну. Типовими розчинниками є диметоксигетан, тетрагідрофуран, ацетонітрил і толуол. Реакції типово проводять при температурах від  $25^\circ\text{C}$  до  $160^\circ\text{C}$ . В деяких випадках, реакція прискорюється в присутності електронакцепторних замісників в орто-положенні до групи, що відходить, на піридиновому кільці [Jonckers, T. H. M. et al. Tetrahedron 2001, 57, 7027-7034].

грівання компонентів реакції при концентраціях 0,5М-2М в придатному не полярному органічному розчиннику, такому як хлорбензол, нітробензол, або даунтермі до температури в інтервалі  $100-200^\circ\text{C}$ .

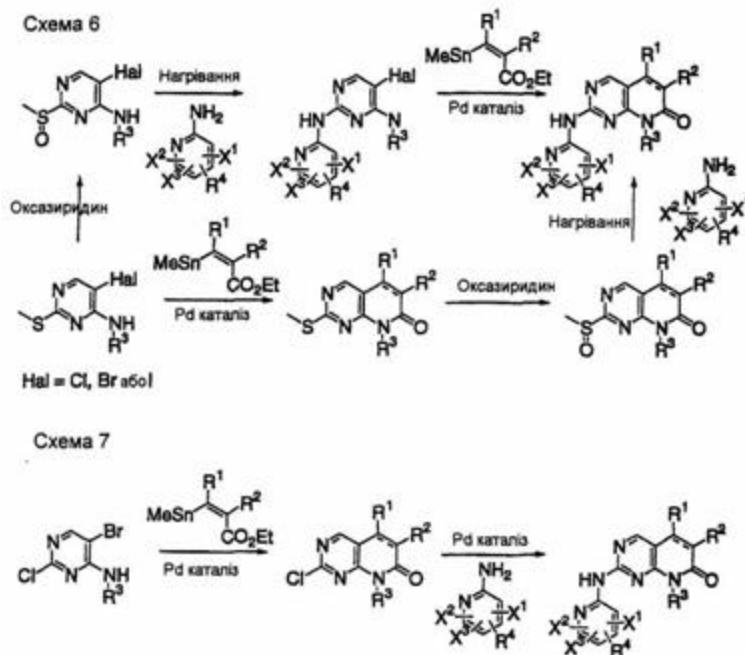
Схема 5



(PG) є захисною групою, такою як Cbz або Boc

Крім того, синтез сполук представленого винаходу можна здійснити через проміжні заміщені піримідини, такі як ті, що показані на Схемах 6-13. Таким чином, на Схемі 6, 4-аміно-, 5-галопіримідинсульфід перетворюють безпосередньо в піридопіримідинон використовуючи методику запропоновану Піерсом [наприклад, Piers, E. McEachern, E. J. and Romero, M. A. J. Org. Chem. 1997, 62, 6034-6040]. Альтернативно, піридиламін в бічному ланцюзі вводять за допомогою заміщення сульфоксиду в С2 положенні використовуючи стандартні методики (дивіться вище), і потім піридопіримідинон будують використовуючи конденсацію Стілла і реакцію замикавання кільця. Подібна методика використовується і на Схемі 7 починаю-

чи з 2-хлорпіримідину. Реакції Стілла на Схемах 6 і 7 типово проводять над паладієвим катализатором, використовуючи реагенти, такі як  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , або  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , і  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . Типовими розчинниками є диметоксиетан, тетрагідрофуран, ацетонітрил і толуол, і можна нагріти під час реакції до температур в інтервалі 100-200°C. Замикання циклу відбувається спонтанно або при обережному нагріванні в придатному органічному розчиннику до температур менше ніж 100°C. Введення С2 бічного ланцюга на Схемі 7 типово проводять в присутності катализатора  $\text{Pd}$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  або  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  і придатного ліганду, такого як BINAP, Xantphos або подібні ліганди  $\text{Pd}$  на основі фосфі-



Інший шлях побудови піридонового кільця починається з альдегіду або кетону в С5 положенні простого заміщеного 4-амінопіримідину і проводиться використовуючи реакцію Віттіга, Норнера-Вандсворта Еммонса, Кновенагеля або подібні реакції, такі як енолятаніонна реакція введення С4-С5 подвійного зв'язку піридопіримідинової системи. Ці реакції проводять за умов, що будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі, з використанням придатної основи, такої як  $\text{NaNH}$ ,  $\text{NaOEt}$ ,  $\text{LDA}$ ,  $\text{BuLi}$ ,  $\text{HMDS}$  і т.і. Замикання циклу типово проходить спонтанно за умов реакції, коли геометрія подвійного зв'язку є такою, що і піримідину і естер розташований в цис-положенні до нового подвійного

зв'язку, що утворюється. В іншому випадку може бути потрібне обережне нагрівання в придатному органічному розчиннику до температури менше ніж 100°C для промотування замикавання циклу. Коли геометрія подвійного зв'язку є такою, що піримідин і естер розташований в транс положенні відносно подвійного зв'язку, замикавання кільця керується ізомеризацією подвійного зв'язку, наприклад, шляхом нагрівання в DBU до температури від 100 до 200°C, або шляхом обробки джерелом радикалів, таким як йод і УФ випромінювання за умов, що будуть добре відомі спеціалісту в цій галузі. Для того щоб одержати кільце і ввести бічний ланцюг можна звернутись до Схем 11-13.

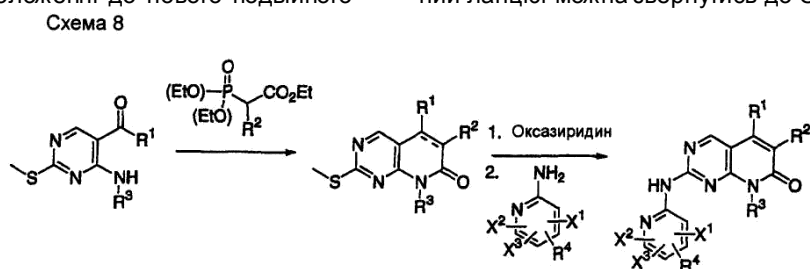




Схема 9

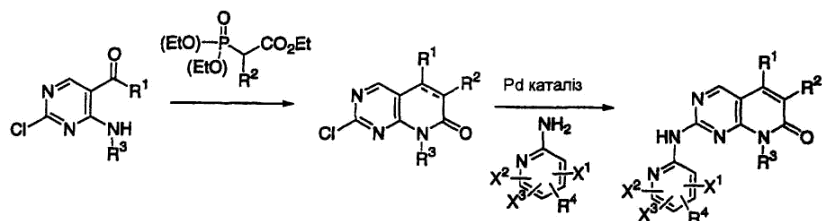
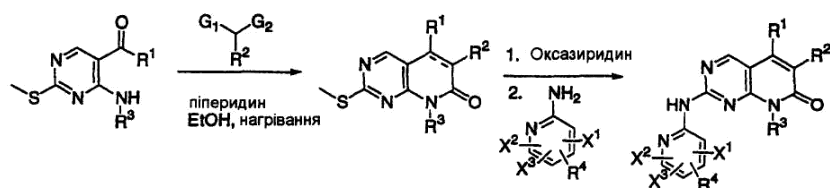


Схема 10



G<sub>1</sub> та G<sub>2</sub> є електронаццепторними функціональними групами такими як CN, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me,

Схема 11

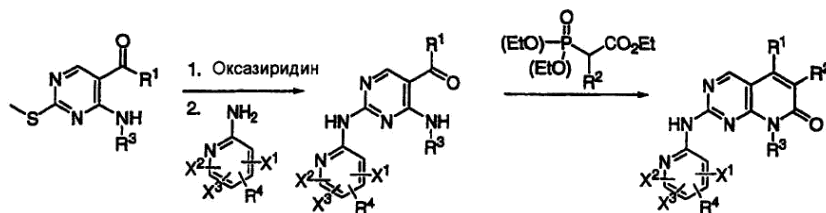


Схема 12

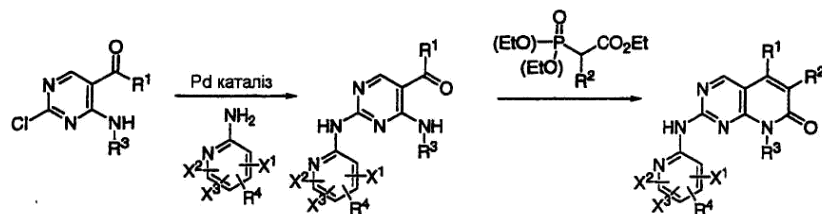
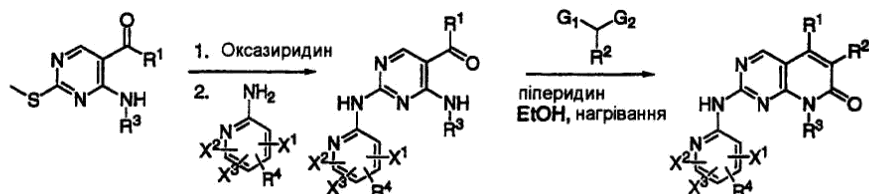


Схема 13



G<sub>1</sub> та G<sub>2</sub> є електронаццепторними функціональними групами такими як CN, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Me,

Сполуки представленого винаходу можна сформувати і вводити за допомогою широкого переліку різноманітних пероральних і парентеральних дозованих форм, включаючи трансдермальне і ректальне введення. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що наступні дозовані форми можуть включати як активний компонент або

сполуку Формули I, або відповідну фармацевтично прийнятну сіль або сольват сполуки Формули I.

Цей винахід також включає фармацевтичну рецептуру, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки Формули I разом з фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або наповнювачем. Для одержання фармацевтичної композиції

з сполукою представленого винаходу, фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Твердими формами рецептур є порошки, таблетки, пігулки, капсули, каше, супозиторії і гранули, що диспергуються. Твердим носієм може бути одна або декілька речовин, які також можуть виступати як розріджувачі, ароматизатори, зв'язувальні агенти, консерванти, дезінтегратори таблеток або інкапсулюючі матеріали.

В порошках, носієм є добре подрібнена тверда речовина, така як тальк або крохмаль, яка знаходиться в суміші з добре подрібненим активним компонентом. В таблетках, активний компонент змішаний з носієм, що має необхідні зв'язувальні властивості в придатних пропорціях і сформований у форму бажаного виду і розміру.

Рецептури цього винаходу переважно містять від приблизно 5% до приблизно 70% або більше активної сполуки. Придатними носіями є карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкі воски, масло какао, і т.і.. Переважною формою для перорального застосування є капсули, які включають рецептуру активної сполуки з інкапсулюючим матеріалом, як носієм, що забезпечує капсулу в якій активний компонент з або без інших носіїв, оточується носієм, який є таким чином в асоційованому з ним. Подібно, включають каше і лозенги. Таблетки, порошки, капсули, пігулки, каше і лозенги можуть бути використані у вигляді твердих дозованих форм придатних для перорального застосування.

Для одержання супозиторіїв, низькоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спочатку розтоплюють і гомогенно диспергують у ньому активний компонент при перемішуванні. Розплавлену гомогенну суміш потім виливають у формочки придатного розміру, залишають охолонувати і таким чином твердіти.

Рідкими формами рецептур є розчини, суспензії і емульсії, такі як вода або розчини води/пропіленгліколю. Для парентерального ін'єктування, рідкі рецептури можна сформувати у розчин у водному розчині поліетиленгліколю, ізотонічному саліні, 5% водному розчині глюкози, і т.і. Водні розчини придатні для перорального застосування можна одержати шляхом розчинення активного компоненту у воді і додавання, при бажанні, придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників. Водні суспензії придатні для перорального застосування можна одержати шляхом диспергування добре подрібненого активного компоненту у воді і змішуванні з в'язким матеріалом, таким як природні і синтетичні кемедеї, смоли, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза або інші добре відомі суспендувальні агенти.

Також включені тверді форми рецептур, що призначені для безпосереднього відновлення перед використанням у рідкі форми рецептур для перорального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії. Ці рецептури можуть містити, крім активного компоненту, барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, шту-

чні і природні підсолоджувачі, диспергатори, загусники, солюбілізатори і т.і.. Воски, полімери, мікрочасточки і т.і. можуть бути використані для одержання дозованих форм з уповільненим вивільненням. Також, осмотичні помпи можуть бути використані для вивільнення активної сполуки однорідно протягом довгого проміжку часу.

Фармацевтичні рецептури винаходу є переважно у формі одиничних дозованих форм. В такій формі, рецептуру розділяють на одиничні дозовані форми, що містять прийнятні кількості активного компоненту. Одинична дозована форма може бути упакованою рецептурою, упаковання містить дискретні кількості рецептури, такі як запакування таблеток, капсул і порошків в пляшки і ампули. Також, одинична дозована форма може бути капсулою, таблеткою, пігулкою або лозенгом, або вона може бути в прийнятній кількості будь-яких з цих запакованих форм.

Терапевтично ефективна доза сполуки Формули I буде змінюватись від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день. Типова добова доза буде від приблизно 0,1мг до приблизно 3000мг на день. Кількість активного компоненту в одиничній дозованій рецептурі можна змінювати або регулювати від приблизно 0,1мг до приблизно 500мг, переважно від приблизно 0,6мг до 100мг відповідно із особливостями застосування і ефективності активного компоненту. Композиція може, при бажанні, містити інші сумісні терапевтичні агенти. Суб'єкту, що потребує, лікування сполукою Формули I вводять дозу від приблизно 0,6 до приблизно 500мг на день, в одиничній або розподіленій дозах протягом 24-годин. Таке лікування можна повторювати з інтервалами так довго, як це потрібно.

Цей винахід забезпечує фармацевтичну композицію для лікування розладу або стану, що вибирають з групи, яка містить розлади проліферації клітин, такі як рак, проліферація гладких м'язів судин обумовлена атеросклерозом, післяхірургічний васкулярний стеноз, рестеноз і ендометріоз; інфекції, включаючи вірусні інфекції, такі як ДНК віруси подібні герпесу і РНК віруси подібні ВІЛ, і грибові інфекції; аутоімунні захворювання, такі як псоріаз, запалення подібні ревматоїдному артрити, вовчак, діабет типу I, діабетична нефропатія, розсіяний склероз і гломерулонефрит, відторгнення трансплантованого органу, включаючи реакцію хазяїн проти трансплантату.

Приклади приведені нижче приведені тільки для ілюстрації особливостей втілень винаходу і не призначені для обмеження рамок опису або пунктів формули будь-яким чином.

Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що вихідні матеріали можуть змінюватись і можуть використовуватись додаткові стадії для одержання сполук, що охоплюються представленим винаходом, як показано в наступних прикладах. Наступні приклади приведені тільки для ілюстрації і не для обмеження, і не повинні вони трактуватись як такі, що обмежують винахід будь-яким чином. Спеціалісту в цій галузі повинно бути зрозуміло, що варіації і модифікації можуть бути зроблені без відходу від духу або рамок винаходу.

## Приклад 1

8-Циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

8-Циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (200мг, 0,7ммоль) одержували як в Прикладі 107 [WO 98/33798] (включена сюди як посилання) і 2-амінопіридин (130мг, 1,4ммоль) об'єднували в 10мл круглодонній колбі. Колбу промивали азотом (10хв.), потім нагрівали в 160°C масляній бані (30хв.). Після охолодження, апельсиновий залишок розтирали з водою одержуючи апельсинову тверду речовину, яку потім очищали за допомогою ВЕРХ з оберненою фазою. [Vydac C<sub>18</sub> TP254 (30мм×100мм); А: АСН (ацетонітрил)+0,1% ТФО (трифтороцтова кислота); В: Н<sub>2</sub>О+0,1% ТФО; 10%-76% В протягом 40хв.]. 15мг 8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону виділяли як жовту тверду речовину. Тпл.: >250°C, Анал. ВЕРХ [Vydac C<sub>18</sub> TP254 (4,6×150мм); А: АСН+0,1% ТФО; В: Н<sub>2</sub>О+0,1% ТФО; 10%-76% В протягом 20хв.]: >98% ЧУ=13,9хв.

## Приклад 2

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

В атмосфері сухого аргону об'єднували 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (0,78г, 2,19ммоль, одержували як в Прикладі 107 [WO 98/33798] (включена сюди як посилання)) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,67г, 2,4ммоль) без розчинника. Колбу виймали і нагрівали при 120°C протягом 1 години. Суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали хлороформом, одержуючи жовту піну, 0,288г. Перекристалізували з ацетонітрилу одержуючи 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,266г, 21%). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано, 570,17, Знайдено, 570,0.

## Приклад 3

6-Бром-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,26г, 0,46ммоль) одержували як в Прикладі 2 розчиняли в 1:1 хлороформ/метанол (15мл), до якого додавали діетиловий етер (25мл). Розчин промивали безводним хлоридом водню і закривали на 18 годин. Одержану білу тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим етером і сушили у вакуумі при 60°C одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону гідрохлорид як блідо-жовту тверду речовину (0,254г). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано, 470,12, Знайдено, 470,0. Аналізували C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>BrN<sub>2</sub>O·1,25H<sub>2</sub>O·2,2HCl: Розраховано: С, 44,01; Н, 5,05; N, 17,11, Cl (іонний), 13,61; H<sub>2</sub>O, 3,93. Знайдено: С, 43,74; Н, 5,07; N, 16,78; Cl (іонний), 13,73; H<sub>2</sub>O, 3,81

## Приклад 4

4-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

4-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер одержували шляхом додавання 8-циклопентил-6-етил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (0,80г, 2,62ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (1,82г, 6,55ммоль) до толуолу (10мл) після чого нагрівали при 105°C протягом 10 годин. Одержану суспензію фільтрували, тверду речовину промивали толуолом і сушили у вакуумі одержуючи 4-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як тверду речовину (0,204г). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано 520,3, Знайдено 520,1

## Приклад 5

8-Циклопентил-6-етил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(8-Циклопентил-6-етил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,204г, 0,39ммоль), одержували як в Прикладі 4, розчиняли в 1:1 хлороформ/метанол (16мл) і промивали безводним хлоридом водню. Після перемішування протягом 3,5 годин, додавали діетиловий етер (8мл) одержуючи твердий осад. Тверду речовину фільтрували, промивали діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 0,180г 8-циклопентил-6-етил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону гідрохлориду як жовту тверду речовину. МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано, 420,52, Знайдено, 420,2. Аналізували C<sub>34</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O·1,2H<sub>2</sub>O·2,1HCl: Розраховано: С, 53,36; Н, 6,52; N, 18,93, Cl (іонний), 14,38; H<sub>2</sub>O, 4,17. Знайдено: С, 53,25; Н, 6,43; N, 18,80; Cl (іонний), 14,36; H<sub>2</sub>O, 3,87

## Приклад 6

2-[5-(4-трет-Бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-ціклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер

8-Циклопентил-2-метансульфініл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (0,936г, 2,68ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (3,0г, 10,8ммоль) додавали до толуолу (5мл) і нагрівали при 100°C 1 годину. Додавали діетиловий етер (10мл) одержуючи твердий осад. Цю тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 2-[5-(4-трет-Бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер як жовту тверду речовину (0,42г, 28%). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано 564,29, Знайдено 564,3

## Приклад 7

8-Циклопентил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид

2-[5-(4-трет-Бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (0,40г, 0,709ммоль, одержували як в Прикладі 6, розчиняли в суміші хлороформ (15мл) і етанол (15мл) і розчин промивали безводним хлоридом водню. Через 2 години, додавали етилацетат осаджуючи тверду речовину, яку фільтрували, промивали діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 0,4г 8-циклопентил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид як жовту тверду речовину. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 464,53, Знайдено, 464,4. Аналізували  $C_{24}H_{29}N_7O_3 \cdot 0,75 H_2O \cdot 2,0HCl$ :

Розраховано: С, 52,41; Н, 5,96; N, 17,83, Cl (іонний), 12,89;  $H_2O$ , 2,46. Знайдено: С, 52,25; Н, 5,86; N, 17,85; Cl (іонний), 12,10;  $H_2O$ , 1,52

## Приклад 8

(8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

До безводного т-бутанолу (30мл) додавали 8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонову кислоту (2,48г, 8,02ммоль), триетиламін (0,974г, 9,63ммоль) і протягом 5хв.илин дифенілфосфорилазид (2,65г, 9,63ммоль) при перемішуванні. Цю суміш нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали етилацетатом. Промивні розчини концентрували до масла збагаченого бажаним продуктом. Масло розтирали з гексан/діетиловий етер і промивні розчини фільтрували крізь силкагель і целіт. Фільтрат концентрували у вакуумі одержуючи (8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер як кристалічну речовину (1,37г, 45%). МС (ХІАТ):  $M^+ + 1$ : Розраховано, 377,16, Знайдено 377,2.

## Приклад 9

(8-Циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

(8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (1,3г, 3,45ммоль, одержували згідно з Прикладом 8) додавали до 50:50 дихлорметан/метанол (12мл) після чого 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (1,08г, 4,14ммоль). Суміш перемішували при 25°C протягом 3,5 годин, випарювали до масла і елюювали крізь силкагель хлороформом. Фракції, що містять продукт, випарювали одержуючи (8-циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер як тверду речовину (1,2г, 89%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 393,15, Знайдено 393,1.

## Приклад 10

4-[6-(6-трет-Бутоксикарбоніламіно-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (8-Циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (1,2г, 3,06мл, одержували згідно з Прикладом 9) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (2,36г, 8,48ммоль) об'єднували в толуолі (4мл) і нагрівали при 105°C протягом 12 годин. Одержану пасту розводили толуолом, фільтрували, промивали толуолом і розділяли між діетиловим етером і 1 N лимонною кислотою. Суміш фільтрували і тверду речовину промивали водою і діетиловим етером. Тверду речовину потім розчиняли в хлороформі, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували і фільтрат розводили діетиловим етером, одержуючи твердий осад. Цю тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи 4-[6-(6-трет-бутоксикарбоніламіно-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як тверду речовину (0,311г, 17%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ : Розраховано, 607,3, Знайдено, 607,2.

## Приклад 11

6-Аміно-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(6-трет-Бутоксикарбоніламіно-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (6,31г, 0,511ммоль) одержували як в Прикладі 10, додавали до 1:1 хлороформ/метанол (20мл) і суміш промивали безводним хлоридом водню потім перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером, і сушили у вакуумі одержуючи 6-аміно-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,202г, 100%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 407,48, Знайдено, 407,4. Аналізували  $C_{21}H_{26}N_8O \cdot 1,25H_2O \cdot 2HCl$ : Розраховано: С, 50,46; Н, 6,02; N, 22,14, Cl (іонний), 15,98;  $H_2O$ , 4,58. Знайдено: С, 50,25; Н, 6,13; N, 22,32; Cl (іонний), 14,13;  $H_2O$ , 4,49

## Приклад 12

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-((S)-1-метил-1-піролідін-2-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

До сухого толуолу (4мл) додавали 5-(1-метил-піролідін-2-іл)піридин-2-іламін (1,19г, 6,7ммоль, одержували [як описано в WO 01/70730]) і 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,81ммоль) і суміш нагрівали при 105°C протягом 1 години. Суміш охолоджували, фільтрували, промивали толуолом і діетиловим етером і сушили до твердої речовини у вакуумі (0,256г). Тверду речовину розчиняли в хлороформі (20мл) і обробляли безводним хлоридом водню одержуючи гумоподібний осад. Додавали метанол (2мл) викликаючи розчинення осаду і розчин додавали до швидко перемішаного діе-

тилового етеру одержуючи білий осад. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-[5-((R)-1-метил-1-піролідін-2-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (0,30г, 23%) як білу тверду речовину. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 469,13, Знайдено, 469,1. Аналізували  $C_{22}H_{25}BrN_6O \cdot 0,75H_2O \cdot 1,75HCl$ : Розраховано: С, 48,33; Н, 5,20; N, 15,37, Cl (іонний), 11,34;  $H_2O$ , 2,47. Знайдено: С, 48,23; Н, 5,29; N, 15,21; Cl (іонний), 11,55;  $H_2O$ , 3,81

#### Приклад 13

6-Бром-8-циклогексил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфініл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (1,04г, 2,81ммоль) одержували за способом [описаним в WO 98/33798] і змішували з 2-амінопіридином (2,5г, 26,6ммоль). Суміш нагрівали у відсутності додаткового розчинника при 92°C протягом 4 годин одержуючи твердий осад. Суміш фільтрували коли її температура була в межах 24-60°C, і одержану тверду речовину промивали толуолом, потім хлороформом і сушили у вакуумі одержуючи 6-бром-8-циклогексил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,126г, 17%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 401,27, Знайдено, 401,1. Аналізували  $C_{18}H_{18}BrN_5O$ : Розраховано: С, 54,01; Н, 4,53; N, 17,50; Br, 19,96. Знайдено: С, 53,87; Н, 4,52; N, 15,21; Br, 20,09.

#### Приклад 14

6-Бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он; сполука з 6-метил-нікотинамід

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (1,09г, 3,06ммоль) і 6-амінонікотинамід (2,51г, 18ммоль) об'єднували в толуолі (8мл) і нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Суміш потім розводили диметилсульфоксидом (8мл) і нагрівали при 120°C протягом 2 годин. Суміш потім виливали у воду (120мл) при швидкому перемішуванні. Додавали діетиловий етер і одержану тверду речовину збирали фільтруванням. Цю тверду речовину промивали 1:1 гарячим етилацетат/тетрагідрофуран і сушили у вакуумі одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,233г, 18%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 429,06, Знайдено, 429,1. Аналізували  $C_{18}H_{17}BrN_6O_2$ :

#### Приклад 15

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (0,2г, 0,54ммоль, одержували згідно з Прикладом 5 [в WO 01/70741]) і 4-(6-Амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,6г, 2,16ммоль) об'єднували в толуолі (3мл) і нагрівали при 110°C протягом ночі. Реакцію гасили додаючи суцільний ангідрид (0,2г) і залишали охолоджуватись одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину суспендували в  $CH_2Cl_2$  і фільтрували одержуючи білу тверду речовину. Фільтрат промивали насиченим водним розчином бікарбонату

натрію потім насиченим водним хлоридом натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Нечистий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, елюювали 75% етилацетат:25% гексани, одержуючи 4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,04г, 13%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ : Розраховано, 584,19, Знайдено, 584,1.

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,04г, 0,07ммоль) суспендували в  $CH_2Cl_2$  (10мл) і MeOH додавали для одержання розчину (до 6мл). При перемішуванні додавали 2М HCl в етері (10мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі загалом 3 дні, потім розчинники видаляли випарюванням при пониженому тиску. Тверду речовину, що залишилась, суспендували в етері і фільтрували одержуючи 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину, яку сушили у вакуумі при 50°C. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 486,15, Знайдено, 486,1. Аналізували  $C_{23}H_{26}N_7OBr \cdot 2,64H_2O \cdot 2,0HCl$ : Розраховано: С, 43,68; Н, 5,55; N, 16,21, Cl (іонний), 11,72. Знайдено: С, 44,08; Н, 5,32; N, 15,23, Cl (іонний), 11,65.

#### Приклад 16

8-Циклопентил-6-фтор-2-метансульфініл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-фтор-2-метилсульфаніл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (10,5г, 37,9ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазирин (11,8г, 45,4ммоль) об'єднували в дихлорметані (120мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш випарювали до масла, кристалізували з етилацетат/діетиловий етер, фільтрували і сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-фтор-2-метансульфініл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он як білу тверду речовину (8,88г, 79,6%).  $^1H$  ЯМР δ (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,94 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 6,06-5,99 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,28-2,21 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,74-1,67 (м, 2H).

#### Приклад 17

4-[6-(8-Циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-фтор-2-метансульфініл-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (2,0г, 6,77ммоль, одержували згідно з Прикладом 16) і 5,4-(6-Амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (6,0г, 21ммоль) додавали до толуолу (8мл) і нагрівали при 98°C протягом 18 годин. Суміш фільтрували, промивали толуолом і тверду речовину суспендували в діетиловому етері. Суміш фільтрували і тверду речовину розчиняли в хлороформі, промивали 1N лимонною кислотою, насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Нечистий продукт розтирали з діетиловим етером і сушили у вакуумі одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-

іламіно)піридин-3-іл]-піперазине-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як тверду речовину (0,88г, 25%). МС (ХІАТ)  $M^+1$ : Розраховано, 510,3, Знайдено 510,2.

#### Приклад 18

8-Циклопентил-6-фтор-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(8-Циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,195г, 0,38ммоль) одержували як в Прикладі 17, розчиняли в 1:1 хлороформ/метанол (8мл), промивали безводним хлоридом водню і перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. До суміші додавали діетиловий етер (15мл) одержуючи осад, що фільтрували, промивали етером і сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-фтор-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,177г, 88%). МС (ХІАТ);  $M^+1$ : Розраховано, 410,46, Знайдено, 410,3. Аналізували  $C_{21}H_{24}N_7O \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$ : Розраховано: С, 50,73; Н, 5,75; N, 19,46, Cl (іонний), 13,77;  $H_2O$ , 1,41. Знайдено: С, 50,41; Н, 5,64; N, 19,59; Cl (іонний), 14,16;  $H_2O$ , 3,60.

#### Приклад 19

4-[6-(8-Циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-метил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 3,43ммоль) додавали до 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,91г, 6,86ммоль) в толуолі (5мл). Суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин потім обробляли діетиловим етером одержуючи осад. Цей осад збирали фільтруванням потім сушили у вакуумі одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (0,411г). МС (ХІАТ)  $M^+1$ : Розраховано, 506,28, Знайдено 506,2.

#### Приклад 20

8-Циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(8-Циклопентил-6-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,411г, 0,813ммоль), одержували як в Прикладі 19, розчиняли в 1:1 суміші метанол/хлороформ, промивали безводним хлоридом водню, перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі і осаджували речовину шляхом додавання діетилового етеру. Суспензію фільтрували і залишок сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-метил-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,393г). (ХІАТ);  $M^+1$ : Розраховано, 406,50, Знайдено, 406,2. Аналізували  $C_{22}H_{27}N_7O \cdot 2,85H_2O \cdot 2,2HCl$ : Розраховано: С, 49,20; Н, 6,55; N, 18,26, Cl (іонний), 14,52;  $H_2O$ , 9,56 Знайдено: С, 49,43; Н, 6,32; N, 17,87; Cl (іонний), 14,38;  $H_2O$ , 7,35

#### Приклад 21

4-[6-(8-Циклопентил-6-ізобутоксид-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

60% Гідрид натрію в маслі (0,182г, 4,4ммоль) промивали гексаном і додавали до 2-метил-1-пропанолу (10мл). Ця суміш закипала і утворювалася розчин. До цього розчину додавали 4-[6-(8-циклопентил-6-фтор-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,225г, 0,44ммоль, одержували як в Прикладі 17) і суміш нагрівали при 95°C протягом 72 годин. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в діетиловому етері, потім фільтрували. Фільтрат випарювали одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-ізобутоксид-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як кристалічну речовину (0,092г, 37%). МС (ХІАТ)  $M^+1$ : Розраховано, 564,3, Знайдено 564,3.

#### Приклад 22

8-Циклопентил-6-ізобутоксид-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(8-Циклопентил-6-ізобутоксид-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,067г, 0,119ммоль) розчиняли в хлороформі (5мл), охолоджували до 0°C. Цей розчин промивали безводним хлоридом водню і закривали на 3 години. До суміші додавали діетиловий етер одержуючи осад, що фільтрували, і сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-ізобутоксид-2-(5-піперазин-1-іпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як тверду речовину (0,056г). МС (ХІАТ);  $M^+1$ : Розраховано, 464,5, Знайдено, 464,3. Аналізували  $C_{25}H_{33}N_7O_2 \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$ : Розраховано: С, 54,15; Н, 6,72; N, 17,68, Cl (іонний), 12,78;  $H_2O$ , 3,25. Знайдено: С, 54,18; Н, 6,98; N, 17,51; Cl (іонний), 12,15;  $H_2O$ , 2,60.

#### Приклад 23

4-[6-(6-Бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

6-Бензил-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,64г, 1,74ммоль) і 4-(6-Амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,87г, 2,96ммоль) в толуолі (10мл) нагрівали при 95°C протягом 28 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись потім хроматографували на силікагелі використовуючи градієнт 20-50% етилацетат в гексані. Фракції, що містять продукт, випарювали і залишок розтирали з ацетонітрилом одержуючи тверду речовину. Цю тверду речовину збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи 4-[6-(6-бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,201г, 19,8%). МС (ХІАТ)  $M^+1$ : Розраховано, 582,31, Знайдено, 582,3.

#### Приклад 24

6-Бензил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(6-Бензил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,21г, 0,36ммоль), одержували як в Прикладі 23, розчиняли в 1:1 хлороформ:метанол (15мл), промивали безводним хлоридом водню і закривали на 3 години. Суміш виливали в діетиловий етер (50мл) одержуючи осад, який фільтрували і сушили у вакуумі одержуючи 6-бензил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (0,162г). Аналізували  $C_{28}H_{31}N_7 \cdot 1,5H_2O \cdot 1,5HCl$ : Розраховано: С, 57,26; Н, 6,09; N, 16,69, Cl (іонний), 9,05;  $H_2O$ , 4,60. Знайдено: С, 57,95; Н, 6,23; N, 16,80; Cl (іонний), 9,87;  $H_2O$ , 4,59.

Приклад 25

6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (3,5г, 12,7ммоль) і N-бромсукцинімід (2,6г, 14,6ммоль) в тетрагліцеролі (100мл) опромінювали ультрафіолетом дозволяючи температурі піднятися до 45°C на 3 години. Суміш фільтрували, промивали розведеним розчином сульфату натрію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над безводним сульфатом магнію. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюювали 1:1 етилацетат:гексан, одержуючи 6-бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як кристалічну речовину одержуючи (1,46г, 32% вихід), Тпл. 103-105°C.

Приклад 26

Оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер

6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,33г, 3,75ммоль), одержували як в Прикладі 25, і ацетат срібла (1,03г, 6,2ммоль) додавали до льодяної оцтової кислоти (10мл) і нагрівали при 110°C протягом 5 годин. Розчинники потім випарювали при пониженому тиску і одержаний залишок суспендували в етилацетаті і фільтрували. Тверду речовину одержували перекристалізацією з етилацетату одержуючи оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер як тверду речовину (0,89г, 71%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ ; Розраховано 334,11, Знайдено 334,2.

Приклад 27

Оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер

Оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер (0,85г, 2,55ммоль), одержували як в Прикладі 26, і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазирин (0,8г, 3,06ммоль) змішували з дихлорметаном (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. До цієї суміші додавали діетиловий етер одержуючи твердий осад, який фільтрували і су-

шили у вакуумі одержуючи оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер як тверду речовину (0,81г, 91%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ ; Розраховано 350,41, Знайдено 350,2.

Приклад 28

4-[6-(6-Фцетоксиметил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Оцтової кислоти 8-циклопентил-2-метансульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметиловий естер (0,80г, 2,29ммоль), одержували як в Прикладі 27, і 4-(6-Амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,17г, 4,20ммоль) додавали до толуолу (8мл), нагрівали при 96°C протягом 6 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись, потім фільтрували і залишок промивали толуолом. Одержану тверду речовину сушили у вакуумі потім перекристалізували з хлороформ/діетиловий етер одержуючи 4-[6-(6-ацетоксиметил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як тверду речовину (0,213г, 16,5%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ ; Розраховано, 564,2, Знайдено, 564,3.

Приклад 29

8-Циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

4-[6-(6-Ацетоксиметил-8-цішіопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,21г, 0,36ммоль), одержували як в Прикладі 28, розчиняли в 1:1 хлороформ:метанол (8мл), і розчин промивали безводним хлоридом водню потім залишали перемішуватись протягом 3 годин при кімнатній температурі. Цю суміш додавали до діетилового етеру (50мл) одержуючи тверду речовину, яку збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером, потім сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-гідроксиметил-2-(5-піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як тверду речовину (0,17г, 93%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$  Розраховано, 422,5, Знайдено, 422,2. Аналізували  $C_{22}H_{27}N_7O_2 \cdot 1,0H_2O \cdot 2,0HCl$ : Розраховано: С, 51,56; Н, 6,10; N, 19,13, Cl (іонний), 13,84;  $H_2O$ , 3,51. Знайдено: С, 51,13; Н, 5,95; N, 19,05; Cl (іонний), 13,70;  $H_2O$ , 0,67.

Приклад 30

2-[5-(4-трет-Бутоксикарбоніл)піперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер

Суміш 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (442мг, 1,25ммоль, одержували згідно з Прикладом 9 в [WO 01/70741]),  $Pd(OAc)_2$  (312мг, 1,4ммоль), біс(дифенілфосфін)пропану (400мг, 0,97ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (1,1г, 8,87ммоль) в EtOH (20мл) перемішували при -600 псі CO і нагрівали при 100°C протягом 16 годин. Розчин одержаний таким чином фільтрували і фільтрат концентрували при пониженому тиску одержуючи

ржуючи оранжеве масло, яке очищали за допомогою хроматографії (20% етилацетат/гексан) одержуючи 8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер як масло (138мг, 36% вихід).  $M^+ + 1$ : Розраховано. 348,4, Знайдено, 348,2.

8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (138 мг, 0,40ммоль) розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (6мл) і додавали 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (155мг, 0,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин потім розчинник видаляли при пониженому тиску і залишок, що залишився, очищали за допомогою препаративної ТШХ (50% етилацетат/гексан). Більш полярну продуктивнішу реакційну суміш екстрагували в  $CH_2Cl_2$  і розчинник випарювали одержуючи 8-циклопентил-2-метансульфаніл-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер як білу тверду речовину (110мг, 75,7%).  $M^+ + 1$ : Розраховано. 364,4, Знайдено 364,2.

Розчин 8-циклопентил-2-метансульфаніл-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етилового естеру (110мг, 0,30ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (310мг, 1,1ммоль) в толуолі нагрівали при 100°C протягом 10 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали діетиловий етер і продукт осаджували. Цей осад збирали фільтруванням і сушили одержуючи 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (50мг, 29%).  $M^+ + 1$ : Розраховано. 578,3, Знайдено 578,4.

#### Приклад 31

8-циклопентил-5-метил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид

Безводний HCl барботували крізь розчин 2-[5-(4-трет-бутоксикарбонілпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етилового естеру (50мг, 0,086ммоль, одержували як в Прикладі 30) в  $CH_2Cl_2/EtOH$  при кімнатній температурі і реакцію перемішували протягом 24г. Діетиловий етер додавали до реакційної суміші, виділяли твердий осад і сушили одержуючи 8-циклопентил-5-метил-7-оксо-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер гідрохлорид, як жовту тверду речовину (12мг, 29%). Тпл. 216-218°C.  $M^+ + 1$ . Розраховано. 478,6, Знайдено 478,1. ВЕРХ, час утримання: 5,77хв.

#### Приклад 32

4-[6-(6-Ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер:

Трибутил(1-етоксивініл)олова (0,39мл, 1,15ммоль) додавали до суміші 4-[6-(6-бром-8-

циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (440мг, 0,77ммоль), одержували як в Прикладі 2, і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (88мг, 0,077ммоль) в толуолі (5мл). Реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину одержану таким чином збирали фільтруванням і промивали толуолом, потім сушили одержуючи 4-[6-(6-ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.  $M^+ + 1$ : Розраховано. 534,6, Знайдено 534,2.

#### Приклад 33

6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид

Безводний HCl барботували крізь розчин 4-[6-(6-ацетил-8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (398мг, 0,74ммоль, одержували як в Прикладі 32), в  $MeOH/CH_2Cl_2$  (10мл/10мл) при кімнатній температурі протягом ~5хв. Реакційну суміш перемішували протягом ночі і потім розчинник видаляли при пониженому тиску. Тверду речовину, що залишилась, розтирали з гарячим етилацетатом і сушили одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (329мг, 76%). Тпл. >300°C. Анал. Розраховано для  $C_{23}H_{27}N_7O_2 \cdot 4,25 HCl$ : C, 46,94; H, 5,35; N, 16,66. Знайдено: C, 46,77; H, 5,33; N, 16,30.  $M^+ + 1$ : Розраховано: 434,2, Знайдено 434,2.

#### Приклад 34

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер.

Суспензію 6-бром-8-циклопентил-2-теШапсульфаніл-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (10,00г, 0,027ммоль, одержували як [в Прикладі 6 WO 01/707041], яка включена сюди як посилання) і 10,37г (0,0373ммоль) 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру в толуолі (100мл) нагрівали під азотом в масляній бані протягом 7 годин. Тонкошарова хроматографія ( $SiO_2$ , 10%  $MeOH/DCM$ ) показала, що обидва вихідні матеріали залишились. Суспензію нагрівали із зворотнім холодильником протягом ще 18 годин. Одержану суспензію охолоджували до кімнатної температури і фільтрували одержуючи 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (5,93г, 38%). Тпл.>250°C. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 584,2, Знайдено, 584,2

#### Приклад 35

4-{6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суспензію 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-



метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (5,93г, 0,010моль, одержували як в Прикладі 34) тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (1,40г, 0,00121моль) і трибутил(1-етоксивініл)олова (5,32мл, 0,0157моль) в толуолі (30мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3,5 годин. Суміш охолоджували і фільтрували одержуючи тверду речовину. Очищали тверду речовину за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи градієнт 5-66% етилацетат/гексан протягом 15 хвилин одержуючи 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту піну (4,50г, 78%). МС (ХІАТ)  $M^+ + 1$ ; Розраховано 576,2, Знайдено, 576,3.

#### Приклад 36

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид.

Хлорид водню барботували в охолоджений банею з льодом розчин 4-{6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (4,50г, 0,00783моль, одержували як в Прикладі 35) в DCM (100мл). Одержану суспензію закривали і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили діетиловим етером (200мл). Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали діетиловим етером і сушили одержуючи гідрохлоридну сіль 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону як жовту тверду речовину (4,01г, 92%). Тпл. 200°C. ВЕРХ,  $C_{18}$  обернена фаза, 10-95% градієнт 0,1%ТФО/ $CH_3CN$  в 0,1%ТФО/ $H_2O$  протягом 22 хвилин: 99,0% протягом 11,04 хвилин. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 448,2, Знайдено, 448,3. Анал. Розраховано для  $C_{24}H_{29}N_7O_2 \cdot 2,4H_2O \cdot 1,85HCl$ : С, 51,64; Н, 6,44; N, 17,56, Cl (загалом), 11,75. Знайдено: С, 51,31; Н, 6,41; N, 17,20; Cl (загалом), 12,11.

#### Приклад 37

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он  
Суміш 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону (370мг, 1ммоль, одержували як [в Прикладі 6 WO 01/707041], яка включена сюди як посилання) і 2-амінопіридин (140мг, 1,5ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 110°C протягом 18 годин потім охолоджували до кімнатної температури. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали толуолом, потім ацетоном, і сушили у вакуумі одержуючи 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он як бежеву тверду речовину (22мг, 30%). Тпл. 267-268°C. Анал. Розраховано для  $C_{18}H_{18}BrN_5O \cdot 0,33H_2O$ : С, 53,22; Н, 4,63; N, 17,24. Знайдено: С, 52,88; Н, 4,38; N, 17,04.

#### Приклад 38

6-Бром-8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он  
6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-

піrido[2,3-d]піримідин-7-он і 2-амінопіридин реагували згідно з методикою приведеною в Прикладі 37 одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он з 37% виходом. Тпл.: 273-275°C. Анал. Розраховано для  $C_{17}H_{16}BrN_5O \cdot 0,1H_2O$ : С, 52,62; Н, 4,21; N, 18,05. Знайдено: С, 52,23; Н, 4,10; N, 17,91.  $M^+ + 1$ : Розраховано: 386,05, Знайдено 385,9.

#### Приклад 39

8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер

До 4-циклопентиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбонової кислоти етилового естеру (92г, 8ммоль) в ТГФ (80мл) при -20°C під азотом додавали піридин (2,6мл, 32ммоль) після чого  $TiCl_4$  (1,75мл, 16ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20мл). Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1г. Реакцію гасили водою (10мл), потім розводили етером і промивали три рази насиченим водним розчином хлориду амонію, потім один раз насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію. Видаляли осушники і випарювали розчинник одержуючи жовте масло, що використовували без подальшого очищення. Це масло розчиняли в сухому ДМФА (150мл) і обробляли 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (119мкл, 0,8ммоль). Одержаний розчин нагрівали при 80°C протягом 1г потім залишали охолоджуватись до кімнатної температури і розводили етилацетатом. Цю суміш промивали водою потім насиченим водним розчином хлориду амонію (3 рази), потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, потім фільтрували і розчинники видаляли у вакуумі одержуючи коричневе масло, яке кристалізували одержуючи жовту тверду речовину при стоянні при кімнатній температурі. Цю тверду речовину збирали фільтруванням і промивали етилацетатом потім сушили у вакуумі. Фільтрат концентрували і хроматографували на силікагелі, елюювали 20-50% етилацетат в гексанах, одержуючи додатковий продукт як тверду речовину після видалення розчинників. Дві тверді речовини об'єднували одержуючи бажаний продукт, 8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (1,2г) з 42% після двох стадій.  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,64 (с, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 5,90-5,99 (м, 1Н), 4,37 (к,  $J=1,8$ Гц, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 2,27-2,35 (м, 2Н), 2,02-2,10 (м, 2Н), 1,81-1,89 (м, 2Н), 1,63-1,70 (м, 2Н), 1,37 (т,  $J=7$ Гц, 3Н).

#### Приклад 40

8-Циклопентил-2-метансульфініл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер

8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер (1,2г, 3,6ммоль) розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (20мл) і обробляли 2-бензолсульфоніл-3-феніл-оксазиридином (1,13г, 4,32ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 1 дня. Після концентрації при пониженому тиску, неочищену реакційну суміш хроматографували на силі-

кагелі, елюювали етилацетатом одержуючи 8-циклопентил-2-метансульфініл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-карбонової кислоти етиловий естер як білу тверду речовину (0,85г, 68%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 350,1, Знайдено 350,0.

#### Приклад 41

4-(6-Нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

5-Бром-2-нітропіридин (203г, 1,365моль), тетра-н-бутиламоній йодид (25,2г, 0,068моль), піперазин (152,8г, 1,774моль) і карбонат калію (207,44г, 1,50моль) змішували з ДМСО (2,6л). Реакційну суміш нагрівали до 80°C і вона розігрівалась до 100°C. Суміш залишали охолоджуватись до 80°C і підтримували цю температуру протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали у воду (7л) і одержану тверду речовину збирали фільтруванням. Цю тверду речовину двічі розтирали з дихлорметаном (1л кожен раз). Водний матковий розчин екстрагували хлороформом (4×2л) і об'єднані органічні шари промивали водою (2л) потім насиченим водним розчином хлориду натрію (2л). Повторно екстрагували матковий розчин хлороформом (3×2л) після чого промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (15л). Об'єднані органічні екстракти концентрували одержуючи оранжеву тверду речовину (490,46г), яку використовували без подальшого очищення. Цю тверду речовину розчиняли в ТГФ (2л) і воді (500мл) і додавали бікарбонат натрію (119,22г, 1,419моль), після чого порціями протягом 2,5г ди-трет-бутилдикарбонат (262г, 1,2моль), так що температура не піднімалась вище 26°C. Через 3г леткі матеріали видаляли при пониженому тиску і залишок розводили водою (1л) і екстрагували дихлорметаном (3×1л). Органічні шари об'єднували і промивали водою (1л). Воду потім ще раз екстрагували дихлорметаном (300мл). Органічні екстракти об'єднували і сушили сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи коричневу тверду речовину. Цей матеріал нагрівали в 2,0л етилацетату до 60°C. При 60°C тверді речовини видаляли фільтруванням одержуючи продукт 4-(6-нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як оранжеву тверду речовину (190,93г, 62%).

#### Приклад 42

4-(6-Амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

4-(6-Нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (83г, 0,269моль) в метанолі (1,3л) плюс нікель Ренея (15г, 50% суспензія у воді) поміщали в шейкер Парра і підрували при тиску водню 50псі протягом 5г. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целюліти концентрували до коричневої твердої речовини. Цей матеріал розтирали з діетиловим етером (120мл) протягом 4г. Додавали гептан і суміш охолоджували до 0°C протягом 45хв. Тверду речовину збирали фільтруванням і сушили одержуючи продукт 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовто-коричневу тверду речовину (62,46г, 83%). Тпл. 130-132°C. МС (ЕСІ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 279,2, Знайдено 279. Анал. Розраховано для  $C_{14}H_{22}N_4O_3$ : С, 60,41; Н, 7,97; N,

20,13. Знайдено; С, 60,45; Н, 7,60; N, 19,87.

#### Приклад 43

6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклогексил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (4г, 14,5ммоль) розчиняли в диметилформаміді (100мл) і до цього розчину додавали N-бромсукцинімід (3,9г, 21,8ммоль) і бензоїлпероксид (0,53г, 2,2ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, потім розводили етилацетатом і промивали водою, потім двічі насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випаровували одержуючи 6-бром-8-циклогексил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он кремову тверду речовину (8г). Цей неочищений інтермедіат розчиняли в  $CH_2Cl_2$  і обробляли 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридином (3,78г, 14,5ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували при пониженому тиску і хроматографували на силікагелі, елюювали етилацетатом. 6-Бром-8-циклогексил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он одержували як безбарвну тверду речовину (3,72г, 67%).  $^1H$  ЯМР:  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,90 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 5,41 (ш с, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,58-1,70 (м, 2H), 1,87 (ш д, J=13Гц, 2H), 1,31-1,47 (м, 2H), 1,28 (т, J=3Гц, 2H).

#### Приклад 44

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (5г, 19ммоль) суспендували в диметилформаміді (80мл) і обробляли N-бромсукцинімідом (5,1г, 28,7ммоль) і бензоїлпероксидом (0,7г, 2,87ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 5г, реакційну суміш розводили етилацетатом і промивали водою, насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, потім органічний шар сушили над сульфатом магнію. Після фільтрування і видалення розчинника, неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюювали 20% етилацетат: 80% гексани, одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як пухку білу тверду речовину (4,2г, 65%).  $^1H$  ЯМР:  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,56 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 5,97-6,05 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,22-2,29 (м, 2H), 2,06-2,07 (м, 2H), 1,86-1,88 (м, 2H), 1,64-1,68 (м, 2H).

#### Приклад 45

8-Циклопентил-6-йод-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Сульфід, 8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (7,03г, 25,51ммоль) і йод (7,12г, 28,06ммоль) об'єднували в сухому дихлорметані (120мл). Суміш екранували від світла і перемішували при кімнатній температурі протягом 27 хвилин. Однією порцією додавали біс(трифторацетокси)йодбензол (13,16г, 30,61ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 37°C протягом 2г, потім охолоджували до кімнатної температури протягом 2г. Додавали 50% водний (в/о) тіосульфат натрію (114мл) і дві фази перемішували протягом 30 хвилин і потім розділя-

ли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (50мл) і об'єднані органічні фази промивали 50% водним (в/о) тіосульфатом натрію (50мл) і водою (4×130мл). Органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували у вакуумі одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії (15% гептан/дихлорметан) одержуючи 8-циклопентил-6-йод-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (5,94г, 58%) як білу тверду речовину. МС (ЕІ);  $M^+1$ : Розраховано, 401, Знайдено 401.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,91 (с, 1H), 6,12-6,00 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,93-1,81 (м, 2H), 1,75-1,57 (м, 2H)

#### Приклад 46

8-Циклопентил-6-йод-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-йод-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (1,51г, 3,76ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (0,98г, 3,76ммоль) об'єднували в дихлорметані (14мл) і перемішували при кімнатній температурі до зникнення вихідних матеріалів. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії (градієнт 50% етилацетату в гептані до 100% етилацетату) одержуючи 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (1,16г, 74%) як білу тверду речовину. МС (ЕІ);  $M^+1$ : Розраховано, 418, Знайдено 418.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,13 (с, 1H), 6,14-6,02 (м, 1H), 2,98 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 2,27-2,06 (м, 4H), 2,00-1,87 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H).

#### Приклад 47

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Одержували з 6-бром-8-циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону за методикою описаною для 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону. МС (ХІАТ) Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ : 357, 355,0.

Знайдено: 358 ( $M^+1$ ), 356.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,14 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 5,91-5,86 (м, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,15 (ш с, 2H), 2,04 (ш с, 2H), 1,87-1,79 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H).

#### Приклад 48

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

Одержували з 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону за методикою описаною для 8-циклопентил-6-йод-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону. МС (ХІАТ) Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ : 371,01, 369,01. Знайдено: 372,9 ( $M^+1$ ), 371,9.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 9,01 (с, 1H), 6,06-5,97 (м, 1H), 2,93 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,67-1,62 (м, 2H).

#### Приклад 49

4-[6-(8-Циклопентил-6-йод-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-йод-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (100мг,

0,240ммоль) і 2-аміно-4-трет-буксикарбонілпіперазиніліпидин (96мг, 0,34ммоль) в безводному толуолі (3мл) нагрівали при 110-120°C в закритій пробірці протягом 42г. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном (20мл). Цю суміш промивали водою (10мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (10мл) потім сушили над безводним сульфатом натрію, декантували і концентрували при пониженому тиску до твердої речовини, яку розтирали з толуолом одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-йод-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (63 мг, 41%) як жовто-оранжеву тверду речовину. МС (ЕІ);  $M^+1$ : Розраховано, 632, Знайдено 632.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,88 (с, 1H), 8,73 (шс, 1H), 8,19 (д,  $J=9,1\text{Гц}$ , 1H), 8,08 (д,  $J=2,8\text{Гц}$ , 1H), 7,33 (дд,  $J=3, 9,1\text{Гц}$ , 1H), 5,99 (пент,  $J=8,7\text{Гц}$ , 1H), 3,64-3,60 (м, 4H), 3,15-3,11 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,35-2,28 (м, 2H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,50 (с, 9H).

#### Приклад 50

8-Циклопентил-6-йод-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

4-[6-(8-циклопентил-6-йод-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (60мг, 0,096ммоль) і безводний дихлорметан (4мл) під азотом обробляли по краплям протягом 10 хвилин трифтороцтовою кислотою (0,4мл, 5ммоль). Після перемішування протягом 2,6г, реакційну суміш концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в дихлорметані (2×2мл) і концентрували при пониженому тиску. Залишок потім розтирали з безводним етиловим етером (2×2мл) одержуючи 63мг оранжевої твердої речовини. Цю тверду речовину розділяли між дихлорметаном і насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Водний шар екстрагували дихлорметаном (2×10мл) і об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію, декантували і концентрували при пониженому тиску до жовтого залишку, який очищали за допомогою хроматографії (5% метанолу в дихлорметані+1 %  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) одержуючи 8-циклопентил-6-йод-5-метил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (15мг, 28%). Тпл.>240°C. МС (ЕІ);  $M^+1$ : Розраховано, 532, Знайдено 532.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,79 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=9,1\text{Гц}$ , 1H), 8,02 (д,  $J=2,8\text{Гц}$ , 1H), 7,84 (с, 1H), 8,02 (д,  $J=2,8\text{Гц}$ , 1H), 7,84 (с, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 5,99 (пент,  $J=8,7\text{Гц}$ , 1H), 3,20-3,13 (м, 4H), 3,08-3,05 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,89-1,86 (м, 2H), 1,71-1,63 (м, 2H).

#### Приклад 51

8-Циклопентил-6-етил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-етил-2-метансульфоніл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (0,115г, 0,47ммоль) і 6'-аміно-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-4-ол (0,117г, 0,61ммоль) об'єднували в сухих ксиленах і

нагрівали при 140°C під азотом протягом ночі. Неочищену реакційну суміш потім залишали охолоджуватись і розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Осад збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-6-етил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (15мг, 7%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 435,2, Знайдено 435,2.

#### Приклад 52

4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метансульфініл-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (1,2мл 0,46М розчин в толуолі, 0,552ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,307г, 1,1ммоль) об'єднували в толуолі під азотом і нагрівали при 110°C. Через 4г толуол заміняли ксиленами (1мл) і нагрівання продовжували із зворотнім холодильником протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури неочищену реакційну суміш розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали насиченим водним розчином хлориду амонію, потім насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували і випарювали до суха. Хроматографували на силікагелі, елюювали 5%  $\text{CH}_3\text{OH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , після чого на другій стадії хроматографії елюювали етилацетатом одержуючи 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (70мг, 22%) як жовту тверду речовину. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 580,32, Знайдено 580,2.  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}$ ) 8,50 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=9\text{Гц}$ , 1H), 7,94 (д,  $J=3\text{Гц}$ , 1H), 7,39 (дд,  $J=3, 9\text{Гц}$ , 1H), 6,78 (с, 1H), 5,89-5,98 (м, 1H), 4,15 (т,  $J=5\text{Гц}$ , 2H), 3,86 (т,  $J=5\text{Гц}$ , 2H), 3,56-3,62 (м, 6H), 3,09 (ш т,  $J=5\text{Гц}$ , 4H), 2,29-2,33 (м, 2H), 2,07-2,10 (м, 2H), 1,84-1,92 (м, 2H), 1,63-1,69 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,22 (т,  $J=7\text{Гц}$ , 3H).

#### Приклад 53

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (70мг, 0,12ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,5мл) і додавали 2М  $\text{HCl}$  в етері (2,5мл). Цю суміш перемішували протягом 2г при кімнатній температурі і утворювався жовтий осад. Розчинники видаляли при пониженому тиску і одержану тверду речовину суспендували в етері і збирали фільтруванням потім сушили протягом ночі у вакуумі при 50°C одержуючи 8-циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8H-піrido[2,3-фіримідин-7-ону підрохлорид (30мг, 52%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 480,3, Знайдено 480,4. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3,44\text{H}_2\text{O}$ : С, 48,87; Н, 6,87; N, 15,96. Знайдено; С, 48,48; Н, 6,66; N, 15,66.

#### Приклад 54

2-{5-[Біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8H-

піrido[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (0,4г, 1,08ммоль) і  $\text{N}^{\circ}, \text{N}^{\circ}$ -Біс-(2-метоксиетил)піридин-2,5-діамін (0,5г, 2,2ммоль) об'єднували в толуолі (3,5мл) і нагрівали при 110°C. Через 5г реакційну суміш залишали охолоджуватись і неочищений продукт безпосередньо хроматографували на силікагелі, елюювали градієнтом 25%-100% етилацетату в гексанах одержуючи 2-{5-[біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (0,49г, 85%) як оранжеву гуму. Тпл. 94-95°C. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 530,2, Знайдено 530,1. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_3\text{Br} \cdot 0,13\text{H}_2\text{O}$ : С, 54,00; Н, 5,90; N, 15,74. Знайдено; С, 53,61; Н, 5,68; N, 15,60.

#### Приклад 55

6-Ацетил-2-{5-[біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

2-{5-[Біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (0,4г, 0,75ммоль), трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,42г, 1,175ммоль) і паладію тетракістрифенілфосфін (0,1г, 0,09ммоль) об'єднували в промитому  $\text{N}_2$  толуолі (4мл) і нагрівали при 110°C. Через 2г реакційну суміш залишали охолоджуватись і додавали тверду 40%  $\text{KF}$  на оксиді алюмінію (0,2г). Цю суміш розводили толуолом (15мл) і змішували при перемішуванні протягом 2 хвилин. Після фільтрування і видалення розчинника, неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюювали 50-65% етилацетат в гексанах одержуючи оранжеву гуму (0,298г). Цю гуму розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали 10%  $\text{KF}$  в  $\text{H}_2\text{O}$ , потім насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Після видалення висушю чого агенту і випарювання розчинника, матеріал, що залишився, розчиняли в етилацетаті (10мл) і обробляли 1М  $\text{HCl}$  (водним). Одержану суміш інтенсивно перемішували протягом 1г при кімнатній температурі. Додавали достатню кількість  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до розчинення осаду що утворювався і органічний розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Водний шар знову двічі екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і об'єднані органічні шари сушили ( $\text{MgSO}_4$ ). Видалення осушника і випарювання розчинника давало спінену тверду речовину, яку розчиняли в етилацетаті (20мл) і фільтрували, потім розводили еквівалентним об'ємом гексанів і зберігали при 4°C. Жовті кристали, що утворювались, збирали фільтруванням і сушили у вакуумі одержуючи 6-ацетил-2-{5-[біс-(2-метоксиетил)аміно]піридин-2-іламіно}-8-циклопентил-5-метил-8H-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (120 мг, 32%). Тпл. 138-138°C. МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 494,3, Знайдено 495,3. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_4$ : С, 63,14; Н, 6,93; N, 16,99. Знайдено; С, 63,04; Н, 6,77; N, 16,86.

#### Приклад 56

4-{6-(8-ізопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 2-хлор-8-ізопропіл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (338мг, 1,5ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (460мг, 2,0ммоль) в толуолі (6мл) нагрівали при 110°C протягом 20г і потім охолоджували до кімнатної температури. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали толуолом і сушили. Зразок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і очищали за допомогою двох ТШХ платівок (елюювали 10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Смугу з  $R_f=0,23$  екстрагували одержуючи 4-[6-(8-ізопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (180мг, 26%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}$ ) 9,29 (с, 1Н), 8,80 (ш, 1Н), 8,17-8,9 (м, 2Н), 7,70 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1Н), 7,2 (д,  $J=9,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,88 (д,  $J=9,6\text{Гц}$ , 1Н), 5,65,5 (м, 1Н), 4,06(м, 1Н), 3,43,9 (м, 4Н), 3,14 (д,  $J=5,2\text{Гц}$ , 2Н), 2,98 (м, 4Н), 1,52 (с, 3Н), 1,1,50 (с, 3Н), 1,38 (с, 9Н).

#### Приклад 57

8-ізопропіл-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

$\text{HCl}$  барботували крізь розчин 4-[6-(8-ізопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естер (180мг, 0,39ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) при кімнатній температурі. Світло-жовту тверду речовину, що утворилася, збирали фільтруванням через п'ять годин. Тверда речовина була гігроскопічною, тому її розчиняли в  $\text{MeOH}$  і до розчину додавали декілька крапель води. Розчинник потім видаляли при пониженому тиску одержували кристалічну речовину. Тверду речовину промивали ацетоном і сушили одержуючи 8-ізопропіл-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (101мг, 66%). Тпл. 237-240°C.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,38 (ш с, 1Н), 9,28 (с, 1Н), 8,88 (ш с, 1Н), 8,14 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 1Н), 8,07 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,23 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 1Н), 6,85 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 1Н), 5,57-5,01 (м, 1Н), 3,23 (ш с, 4Н), 3,17 (ш с, 4Н), 1,49 (с, 3Н), 1,47(с, 3Н).

#### Приклад 58

4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 8-циклопентил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (416мг, 1,5ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (460мг, 2,0ммоль) в толуолі (6мл) нагрівали при 110°C протягом 20 годин потім охолоджували до кімнатної температури. Одержану тверду речовину збирали фільтруванням, промивали толуолом і сушили одержуючи бажаний продукт 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (143мг, з 19,4% виходом).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}$ ) 9,97(с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,03 (д,  $J=3,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,74 (д,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1Н), 7,25 (м, 1Н), 6,31 (д,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1Н), 5,80 (м, 1Н), 3,4 (м, 4Н), 3,28 (м, 4Н), 2,47 (м, 2Н), 1,9 (м, 2Н), 1,87 (ш, 2Н), 1,61,8 (ш, 2Н), 1,51,6 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

#### Приклад 59

8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Розчин 4-[6-(8-циклопентил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (143мг, 0,29ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (6мл/1,5мл) обробляли газоподібним  $\text{HCl}$  при кімнатній температурі протягом 3 хв. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин потім фільтрували збираючи тверду речовину. Цю тверду речовину промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і сушили у вакуумі одержуючи 8-циклопентил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (98мг, 66%). Тпл. 213-215°C. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_7\text{O} \cdot 2,0\text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 49,51; Н, 5,90; N, 15,74; Cl, 13,92. Знайдено: С, 49,64; Н, 6,12; N, 19,23, Cl, 14,20.

#### Приклад 60

4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 8-циклогексил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (430мг, 1,47ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (556мг, 2,43ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Її охолоджували до кімнатної температури і одержану тверду речовину збирали і промивали толуолом, потім сушили, одержуючи 4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (105мг, 14%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}$ ) 10,02 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 8,04 (д,  $J=3,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,72 (д,  $J=9,2\text{Гц}$ , 1Н), 7,44 (дд,  $J=9,2$ , 3,1Гц, 1 Н), 6,28 (м, 1Н), 3,60 (м, 4Н), 3,08 (м, 4Н), 1,61,8 (м, 10Н), 1,39 (с, 9Н).

#### Приклад 61

8-циклогексил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

$\text{HCl}$  газ барботували крізь розчин 4-[6-(8-циклогексил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (105мг, 0,21ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3мл) при кімнатній температурі до утворення твердої речовини. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин і одержану тверду речовину збирали фільтруванням. Тверда речовина була гігроскопічною. Її перекристалізували з  $\text{MeOH}$  з додаванням декількох крапель води одержуючи 8-циклогексил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (40мг, 35%). Тпл.: 228-230°C. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O} \cdot 2,0\text{HCl} \cdot 3,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 48,80; Н, 6,70; N, 18,11; Cl, 13,09. Знайдено: С, 48,88; Н, 6,39; N, 17,95; Cl, 12,88.

#### Приклад 62

8-циклопропіл-2-метилсульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Розчин 8-циклопропіл-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (0,5г, 2,1ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридину (0,84г, 3,2ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Білу тверду

речовину, що утворилась, збирали фільтруванням і промивали гексаном, потім сушили одержуючи 8-циклопропіл-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,388г, 74%).  $^1\text{H}$  ЯМР:  $\delta$  (400МГц, ДМСО) 9,15 (с, 1Н), 8,0 (д, J=9,5Гц, 1Н), 6,74 (д, J=9,5Гц, 1Н), 2,92 (с, 1Н), 1,18-1,14(м, 2Н), 0,83-0,79 (м, 2Н).

#### Приклад 63

4-[6-(8-циклопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Суміш 8-циклопропіл-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (388мг, 1,56ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (462мг, 2,0ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Її охолоджували до кімнатної температури і тверду речовину збирали фільтруванням і промивали толуолом і сушили одержуючи 4-[6-(8-циклопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (96мг, 13%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц, ДМСО) 9,97 (с, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,39 (д, J=9,3Гц, 1Н), 8,0 (д, J=2,95Гц, 1Н), 7,71 (д, J=9,3Гц, 1Н), 6,28 (д, J=9,3Гц, 1Н), 3,42 (ш, 4Н), 3,05 (ш, 4Н), 2,80 (м, 1Н), 1,37 (с, 9Н), 1,20 (д, J=6,1Гц, 2Н), 0,76 (ш, 2Н).

#### Приклад 64

8-циклопропіл-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

HCl газ барботували крізь розчин 4-[6-(8-циклопропіл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (96мг, 0,21ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) протягом декількох хвилин до утворення твердої речовини. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин і одержану тверду речовину збирали фільтруванням і промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  потім сушили у вакуумі одержуючи бажаний продукт 8-циклопропіл-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як його гідрохлоридну сіль (83мг, 85%). Тпл. >300°C. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_7\text{O}_2 \cdot 1,5\text{HCl} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 48,87; Н, 5,63; N, 20,99. Знайдено: С, 49,23; Н, 5,53; N, 20,68.

#### Приклад 65

6-Бром-8-циклопентил-2-(піридин-2,6-ілдіаміно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Суміш 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (370мг, 1,0ммоль) і 2,6-діамінопіридину (164мг, 1,5ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 120°C протягом ночі. Одержану тверду речовину при охолодженні збирали фільтруванням, промивали толуолом, потім сонікували в гарячому метанолі і сушили одержуючи бажаний продукт 6-бром-8-циклопентил-2-(піридин-2,6-ілдіаміно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (105мг, 26%). Тпл.>300°C. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{OBr}$ : С, 50,89; Н, 4,27; N, 20,94. Знайдено: С, 51,00; Н, 4,20; N, 21,04.

#### Приклад 66

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

#### Суміш

6-бром-8-циклопентил-2-метансульфаніл-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (370мг, 1,0ммоль) і 2,6-діамінопіридину (163мг, 1,5ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали при 120°C протягом ночі. Одержану тверду речовину при охолодженні збирали фільтруванням, промивали толуолом і сонікували в гарячому MeOH. Після фільтрування тверду речовину сушили одержуючи ще бажаний продукт 2-(6-амінопіридин-2-іламіно)-6-бром-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (39мг, 9,3%). Тпл.: >274,6-276°C. Розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{BrN}_6\text{O} \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$ : С, 51,61; Н, 4,67; N, 20,06. Знайдено: С, 51,42; Н, 4,44; N, 19,87.

#### Приклад 67

8-Циклопентил-6-етил-2-метансульфоніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

До охолодженого (0°C, льодяна баня) розчину 8-циклопентил-6-етил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (5,0г, 17,28ммоль) в дихлорметані (25мл) під азотом додавали м-хлорпербензойну кислоту (MCPBA) (7,4г, 30,0ммоль). Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кт протягом 3г. Реакційну суміш виливали в вод.  $\text{NaHCO}_3$  (насичений розчин, 100мл) і екстрагували три рази дихлорметаном (загалом 300мл). Органічні шари об'єднували і сушили над сульфатом магнію. Видаляли висушувальні агенти і випарювали розчинник одержуючи темно-оранжеве масло, яке хроматографували на силікагелі елюювали градієнтом етилацетат/дихлорметан одержуючи 8-циклопентил-6-етил-2-метансульфоніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як білий порошок. Перекристалізували з дихлорметан/гексани одержуючи білі голки (3,56г, 1,1ммоль). Тпл. 174-176°C. (некорегувапи);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,87 (с, 1Н), 7,50 (с, 1Н), 5,98-5,89 (м, 1Н), 3,36 (с, 3Н), 2,68 (к, J=7,3Гц, 2Н), 2,30-2,22 (м, 2Н), 2,16-2,11 (м, 1Н), 1,97-1,89 (м, 1Н), 1,72-1,68 (м, 1Н), 1,26 (т, J=7,3Гц, 3Н); MC (ХІАТ+) 322 (M+1, 100).

#### Приклад 68

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

До суспензії гідриду натрію (45мг, 1,1ммоль, 60% дисперсія в маслі) в ТГФ (10мл), під азотом, додавали 2-етоксиетанол (113мг, 1,25ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 30хв. До цієї суміші, додавали 8-циклопентил-6-фтор-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он. Реакційну суміш потім нагрівали із зворотнім холодильником і перемішували протягом ночі. Охолоджений розчин гасили водою (25мл) і екстрагували етилацетатом (50мл). Органічний шар послідовно двічі промивали вод.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (кожен 20мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (20мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію. Видаляли висушувальні агенти і випарювали розчинник одержуючи жовте масло, яке хроматографували на силікагелі, елюювали градієнтом етилацетат/гексан, одержуючи 8-циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як прозоре масло (289мг, 0,83ммоль).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,52 (с, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 6,04-5,95 (м, 1Н), 4,16 (т, J=4,0Гц, 2Н), 3,86 (т, J=4,0Гц, 2Н),

3,58 (к, J=8,0Гц, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 2H), 2,13-2,03 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 2H), 1,71-1,60 (м, 2H), 1,20 (т, J=8,0Гц, 3H); МС (ХІАТ+) 350 (М+1).

#### Приклад 69

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

До розчину 8-циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (289мг, 0,83ммоль) в хлороформі (5мл) додавали 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (281мг, 1,07ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі, під азотом. Розчинники видаляли і неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюювали градієнтом 5% метанол-етилацетат/гексан, одержуючи 8-циклопентил-6-(2-етоксиетокси)-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он як прозоре масло (210мг, 0,56ммоль). <sup>1</sup>Н ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,84 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,06-5,98 (м, 1H), 4,23 (т, J=4,0Гц, 2H), 3,89 (т, J=4,0Гц, 2H), 3,60 (к, J=6,9Гц, 2H), 2,95 (с, 3H), 2,28-2,19 (м, 2H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,97-1,88 (м, 2H), 1,71-1,64 (м, 2H), 1,21 (т, J=6,9Гц, 3H); МС (ХІАТ+) 350 (М+1).

#### Приклад 70

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (1,0г, 2,7ммоль) і 5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламін (1,48г, 7,7ммоль) об'єднували в толуолі (3,0мл) під азотом. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником і перемішували протягом 4г. Реакційну суміш охолоджували до кт і фільтрували. Тверді речовини промивали ще толуолом (загалом 25мл) і сушили у вакуумі одержуючи жовтий порошок (338мг, 0,78ммоль). Тпл. 278-280°С. (роз.); МС (ХІАТ+) 498, 500 (100); <sup>1</sup>Н ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 10,71-10,64 (м, 2H), 9,01 (с, 1H), 8,10-8,09 (м, 1H), 7,89 (д, J=0,10Гц, 1H), 7,52-7,30 (м, 1H), 5,97-5,89 (м, 1H), 3,87-3,84 (м, 2H), 3,53-3,50 (м, 2H), 3,22-3,09 (м, 4H), 2,83-2,82 (м, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 2H), 1,94 (ш, 2H), 1,81-1,78 (м, 2H), 1,62-1,60 (м, 2H); Анал. Розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>7</sub>O<sub>1</sub>·3,00H<sub>2</sub>O·1,65HCl·0,60C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: С, 43,70; Н, 5,74; N, 14,74. Знайдено; С, 43,76; Н, 5,79; N, 14,39.

#### Приклад 71

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

У 6-драхмну колбу завантажували 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (266мг, 0,53ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (61мг, 0,053ммоль) і атмосферу заміняли аргонном. Додавали толуол (5мл), після чого трибутил-(1-етоксивініл)станан (289мг, 0,80ммоль). Колбу нагрівали при 10°С і перемішували протягом 12г. Реакційну суміш розводили хлороформом (25мл) і адсорбували на силікагелі. Хроматографічне очищення на силікагелі (хлороформ/2-пропанол +1% ТЕА градієнт) давало 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

(237мг, 0,48ммоль). МС (ХІАТ+) 490 (М+1, 100).

#### Приклад 72

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

До розчину 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-ону (237мг, 0,48ммоль) в хлороформі (5мл) додавали хлорид водню (2М етерний розчин, 2,0мл, 4,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 12г. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в етанолі. Етанол випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-5-етил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (239 мг, 0,52ммоль). МС (ХІАТ+) 462 (М+1, 100); <sup>1</sup>Н ЯМР δ (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 10,83 (м, 2H), 9,00 (с, 1H), 8,1 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 2H), 5,89-5,80 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 3,54-3,51 (м, 2H), 3,23-3,11 (м, 4H), 2,83-2,82 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,23-2,11 (м, 2H), 1,93 (ш, 2H), 1,81-1,77 (м, 2H), 1,60-1,59 (м, 2H); Анал. Розраховано для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>, 2,70 HCl, 1,05 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: С, 53,50; Н, 6,63; N, 16,12. Знайдено: С, 53,45; Н, 6,47; N, 15,85.

#### Приклад 73

(1-{6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іл]аміно}піридин-3-іл-піролідин-3-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер

У 6-драхмну колбу завантажували {1-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піролідин-3-іл}карбамінової кислоти трет-бутиловий естер (379мг, 0,65ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (75мг, 0,065ммоль) і атмосферу заміняли аргонном. Додавали толуол (5мл), після чого трибутил-(1-етоксивініл)станан (352мг, 0,97ммоль). Колбу нагрівали при 110°С і перемішували протягом 12г. Реакційну суміш розводили хлороформом (25мл) і адсорбували на силікагелі. Хроматографічне очищення на силікагелі (хлороформ/2-пропанол +1% ТЕА градієнт) давало (1-[6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]піролідин-3-іл)карбамінової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (394мг, 0,68ммоль). MS: (ХІАТ+) 576 (М+1, 100), 548.

#### Приклад 74

6-Ацетил-2-[5-(3-амінопіролідин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он

До розчину (1-{6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-д]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піролідин-3-іл)карбамінової кислоти трет-бутилового естеру (394мг, 0,68ммоль) в хлороформі (5мл) додавали хлорид водню (2М етерний розчин, 2,0мл, 4,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 12г. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в етанолі. Етанол випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-[5-(4-метилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-8Н-піридо[2,3-д]піримідин-7-он (239мг, 0,52ммоль). МС (ХІАТ+) 487, 391, 279 (100); <sup>1</sup>Н ЯМР δ (400МГц,

ДМСО- $d_6$ ) 8,98 (с, 1H), 8,34 (ш, 2H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,51 (ш, 1H), 5,89-5,80 (м, 1H), 3,98 (ш, 2H), 3,62-3,51 (м, 4H), 2,40-3,23 (м, 2H), 2,44 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 2H), 2,16-2,13 (м, 1H), 1,93 (ш, 2H), 1,80-1,78 (м, 2H), 1,61-1,58 (м, 2H); Анал. Розраховано для  $C_{24}H_{29}N_7O_2 \cdot 2,10HCl \cdot 2,85H_2O \cdot 0,45C_2H_5OH$ : С, 50,16; Н, 6,68; N, 16,45; Cl, 12,49. Знайдено: С, 50,37; Н, 6,90; N, 16,45; Cl, 12,61.

#### Приклад 75

6-Бром-8-циклопентил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-іклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (2,50г, 6,76ммоль) і 6'-аміно-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-4-ол (1,96г, 10,13ммоль) об'єднували в толуолі (10,0мл) під азотом. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником і перемішували протягом 4г. Реакційну суміш охолоджували до кт і фільтрували. Тверді речовини промивали ще толуолом (загалом 75мл) і сушили у вакуумі одержуючи жовтий порошок (566мг, 1,13ммоль). МС (ХІАТ+) 499, 501 (М+2, 100);  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,06 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (д, J=9,3Гц, 1H), 7,46 (д, J=7,3Гц, 1H), 5,93-5,89 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 2H), 2,88-2,83 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,18 (ш, 2H), 1,90-1,81 (м, 5H), 1,59-1,48 (м, 3H); Анал. Розраховано для  $O_{23}H_{27}Br_1N_6O_2 \cdot 0,45H_2O$ : С, 54,43; Н, 5,54; N, 16,56. Знайдено: С, 54,04; Н, 5,23; N, 16,33.

#### Приклад 76

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

У 6-драмну колбу завантажували 6-бром-8-циклопентил-2-(4-гідрокси-3-,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (316мг, 0,63ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (72мг, 0,063ммоль) і атмосферу заміняли аргonom. Додавали толуол (5мл), після чого трибутил-(1-етоксивініл)станан (343мг, 0,95ммоль). Колбу нагрівали при 110°C і перемішували протягом 12г. Реакційну суміш розводили хлороформом (25мл) і адсорбували на силікагель. Хроматографічне очищення на силікагелі (хлороформ/2-пропанол +1% ТЕА градієнт) давало 6-бром-8-циклопентил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (255мг, 0,52ммоль). МС (ХІАТ+) 463, 491 (М+1, 100).

#### Приклад 77

6-Ацетил-8-циклопентил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

До розчину 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (255мг, 0,52ммоль) в хлороформі (2мл) додавали хлорид водню (2М етерний розчин, 5,0мл, 10,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 12г. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в етанолі. Етанол випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-(4-гідрокси-3,4,5,6-

тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (213мг, 0,46ммоль). МС (ХІАТ+) 463 (М+1, 100);  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц, ДМСО- $d_6$ ) 10,90 (ш, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,91 (ш, 2H), 5,91-5,89 (м, 1H), 3,77 (ш, 1H), 3,62 (ш, 2H), 3,07 (ш, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (ш, 2H), 1,98-1,86 (м, 5H), 1,65 (ш, 4H); Анал. Розраховано для  $C_{25}H_{30}N_6O_3 \cdot 1,76C_3H_8O \cdot 0,36CHCl_3$ : С, 60,20; Н, 7,33; N, 13,75. Знайдено: С, 60,48; Н, 6,97; N, 13,35.

#### Приклад 78

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]азепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

Розчин 4-(6-амінопіридин-3-іл)азепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер -(614мг, 2,10ммоль) в толуолі (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником в апараті Діна-Старка протягом 3г. Нагрівання завершували і коли кип'ятіння припинялось додавали 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (700мг, 1,89ммоль). Цю суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 12г під  $N_2$ . Додавали ангідрид сукцинової кислоти (500мг) і кип'ятіння продовжували протягом 3г. Реакційну суміш охолоджували і розчиняли в етилацетаті (100мл) і органічний шар промивали водою (загалом 100мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію і розчинники випарювали. Нечистий продукт піддавали хроматографії на силікагелі і елюювали градієнтом хлороформ/2-пропанол одержуючи 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]азепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовтий порошок (414мг, 0,82ммоль). МС (ХІАТ+) 500, 600(М+1,100).

#### Приклад 79

6-Бром-8-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Хлорид водню барботували крізь розчин 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]азепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (80мг, 0,13ммоль) в хлороформі (5мл) протягом 30хв. Розчинники випарювали і залишок розтирали з етанолом (5мл). 6-Бром-8-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид збирали як жовтий порошок (44мг, 0,089ммоль). МС (ХІАТ+) 499, 501 (М+2, 100);  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц, ДМСО- $d_6$ ) 8,84 (с, 2H), 8,13 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 5,86-5,82 (м, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,09 (с, 4H), 1,99 (с, 2H), 1,79 (ш, 2H), 1,60 (с, 2H), 1,05 (с, 2H); Анал. Розраховано для  $C_{23}H_{28}Br_1N_7O_1 \cdot 0,15HCl \cdot 2,55C_2H_5OH \cdot 0,45CHCl_3$ : С, 50,79; Н, 6,55; N, 14,52. Знайдено: С, 50,83; Н, 5,69; N, 14,21.

#### Приклад 80

4-[6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

У 6-драмну колбу завантажували 4-[6-(6-



бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]азепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (123мг, 0,25ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (29мг, 0,025ммоль) і атмосферу заміняли аргоном. Додавали толуол (5мл) після чого трибутил-(1-етоксивініл)станан (137мг, 0,37ммоль). Колбу нагрівали при 110°C і перемішували протягом 12г. Реакційну суміш розводили хлороформом (25мл) і адсорбували на силікагель. Хроматографічне очищення на силікагелі (хлороформ/етилацетат градієнт) давало 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (116мг, 0,20ммоль). MS: (XIAT+) 125 (100), 490, 590 (M+1,100), 624.

#### Приклад 81

6-Ацетил-8-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

До розчину 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]-[1,4]діазепан-1-карбонової кислоти трет-бутилового естеру (116мг, 0,20ммоль) в хлороформі (5мл) додавали хлорид водню (2М етерний розчин, 5,0мл, 10,0ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом 12г. Розчинники випарювали і залишок розчиняли в етанолі. Етанол випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-(5-[1,4]діазепан-1-ілпіридин-2-іламіно)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид (47мг, 0,10ммоль). MS (XIAT+) 432, 462 (M+1, 100); <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,19 (ш, 2Н), 8,99 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,78-7,75 (м, 2Н), 5,88-5,80 (м, 1Н), 3,80-3,77 (м, 3Н), 3,25 (ш, 3Н), 3,16 (ш, 2Н), 2,44 (с, 3Н), 2,34 (с, 3Н), 2,49-2,18 (м, 2Н), 2,12-2,10 (м, 2Н), 1,93 (ш, 2Н), 1,81-1,78 (м, 2Н), 1,61-1,58 (м, 2Н); Анал. Розраховано для O<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2,80HCl·0,45C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>: С, 53,35; Н, 6,25; N, 16,25. Знайдено: С, 52,96; Н, 6,62; N, 15,95.

#### Приклад 82

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

6-Ацетил-2-аміно-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (195мг, 0,681ммоль) і трет-бутоксид натрію (92мг, 0,953ммоль) суспендували в толуолі промитому N<sub>2</sub> (5мл). До цієї суспензії додавали 2-бромпіридин (78мкл), трис(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (25мг, 0,027ммоль) і BINAP (34мг, 0,054ммоль). Реакційну колбу промивали аргоном і реакцію нагрівали при 70°C протягом ночі. Реакційну суміш розводили етером і метанолом, фільтрували крізь шар целіту і концентрували при пониженому тиску. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі, елюювали градієнтом 40% - 100% етилацетат в гексанах.

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(піридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он одержували як тверду речовину (40мг, 16%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,84 (с, 1Н), 8,35-8,32 (м, 2Н), 8,21 (шс, 1Н), 7,75-7,71 (м, 1Н), 7,03-7,01 (м, 1Н), 5,89-5,85 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 2,37 (с, 13Н), 2,03-2,08 (м, 2Н), 1,92-1,87 (м, 2Н), 1,73-1,67 (м,

2Н). MS (XIAT) Розраховано для M+H: 363,2, Знайдено: 364,1. Чистота за ВЕРХ=92%.

#### Приклад 83

4-[6-(8-Циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,40г, 1,37ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,497г, 1,78ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (4мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3×10мл) одержуючи 4-[67(8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як темно-коричневу-сіру тверду речовину (0,100г, 16,2%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,92 (с, 1Н), 8,78 (с, 1Н), 8,02 (д, J=2,9Гц, 1Н), 7,87 (д, J=9,3Гц, 1Н), 7,50 (дд, J=2,9, 9,0Гц, 1Н), 6,18 (с, 1Н), 5,77 (м, 1Н), -3,44 (м, 4Н), 3,07 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н), 2,20 (м, 2Н), 1,85 (м, 2Н), 1,71 (м, 2Н), 1,55 (м, 2Н), 1,39 (с, 9Н).

#### Приклад 84

8-Циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он 4-[6-(8-Циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,093г, 0,184ммоль) розчиняли в дихлорметані (3мл) до якого додавали 2N HCl в діетиловому етері (2мл) і одержану суміш перемішували протягом 2 днів. Додавали ще 2N HCl і перемішування продовжували протягом 16 годин. Розчинник видаляли одержуючи 8-циклопентил-5-метил-2-(5-піперазин-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,080г, 90,9%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,92 (с, 2Н), 8,85 (с, 1Н), 8,02 (д, J=2,9Гц, 1Н), 7,91 (д, J=9,3Гц, 1Н), 7,78 (д, J=9,3Гц, 1Н), 6,33 (с, 1Н), 5,79 (м, 1Н), 3,40 (м, 4Н), 3,22 (м, 4Н), 2,39 (с, 3Н), 2,20 (м, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,74 (м, 2Н), 1,56 (м, 2Н).

#### Приклад 85

2,2-диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

5-Бром-2-нітропіридин (10,67г, 52,6ммоль), тетра-н-бутиламоній йодид (0,97г, 02,63ммоль), 2,2-диметилпіперазин (6,60г, 57,8ммоль) і карбонат калію (8,00г, 57,8ммоль) змішували з ДМСО (50мл). Реакційну суміш нагрівали при 95°C протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали на шматочки льоду (приблизно 200мл), потім екстрагували дихлорметаном (6×75мл). Об'єднані органічні розчини сушили над MgSO<sub>4</sub>, неорганічні солі видаляли фільтруванням і розчинники, що залишилися, концентрували одержуючи оранжеву тверду речовину. Цю тверду речовину розчиняли в дихлорметані (100мл) до якої додавали триетиламін (10,65г, 14,7мл, 105ммоль) і ди-трет-бутилдикарбонат (13,8г, 63,12ммоль). Через 16 годин, додавали ще ди-трет-бутилдикарбонат (3,8г, 17,41ммоль) і "суміш кип'ятили протягом 3 годин. Реакційну суміш

потім охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном (100мл) і промивали водою (1×100мл). Органічний шар потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували, і розчинник випарювали одержуючи 2,2-диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як оранжеву тверду речовину (14,91г, 84,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,17 (д,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1H), 7,97 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1H), 7,01 (дд,  $J=2,9$ , 9,0Гц, 1H), 3,91 (м, 2H), 3,54 (м, 4H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 6H).

#### Приклад 86

4-(6-Амінопіридин-3-іл)-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер 2,2-диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (14,63г, 43,5ммоль) розчиняли в ТГФ (400мл) і додавали нікель Ренея (6,8г). Реакційну суміш збовтували в атмосфері водню (50псі) протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і розчинник випарювали одержуючи 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як пурпурову тверду речовину (11,26г, 84,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,63 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 7,06 (дд,  $J=2,9$ , 8,8Гц, 1H), 6,51 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1H), 3,68 (м, 2H), 3,16 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,43 (с, 6H).

#### Приклад 87

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-1-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер 6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,70ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,14г, 3,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3×10мл) одержуючи 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як темну коричнево-сіру тверду речовину (0,525г, 31,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 9,96 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 7,74 (д,  $J=8,8\text{Гц}$ , 1H), 7,26 (дд,  $J=3,2$ , 9,3Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 5,86 (м, 1H), 3,67 (м, 2H), 3,37 (м, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,15 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,53 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,33 (с, 6H).

#### Приклад 88

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он 4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,051г, 0,083ммоль) розчиняли в дихлорметані (3мл), до якого додавали 2N HCl (2мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Цю суміш концентрували і залишали стояти протягом 10 днів, його потім розчиняли в 2N

HCl (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник видаляли одержуючи

6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,035г, 71,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 9,32 (с, 2H), 8,98 (с, 1H), 8,04 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (д,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1H), 7,26 (м, 1H), 5,89 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,23 (м, 4H), 2,58 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,38 (с, 6H).

#### Приклад 89

4-16-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,412г, 0,673ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,093г, 0,081ммоль) і трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,379г, 1,05ммоль) розчиняли в толуолі (3мл) і повільно доводили до кипіння протягом 1 години. Розчинник випарювали і тверду речовину розчиняли в дихлорметані (8мл) і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (0,405г, 99,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,73 (с, 1H), 8,15 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1H), 7,18 (м, 1H), 5,90 (м, 1H), 4,52 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 4,18 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 3,93 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 3,80 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,26 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,45 (с, 6H), 1,36 (т,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H).

#### Приклад 90

6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

4-[6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,400г, 0,663ммоль) розчиняли в етилацетаті (10мл) і 6N HCl (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали одержуючи жовту тверду речовину, яку сушили у вакуумній печі протягом 5 годин при 50°C. Тверду речовину розтирали з EtOH (20мл) і фільтрували одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,3-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,120г, 38,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР δ (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ) 9,15 (с, 2H), 8,93 (с, 1H), 8,04 (д,  $J=3,2\text{Гц}$ , 1H), 7,82 (д,  $J=9,1\text{Гц}$ , 1H), 7,64 (м, 1H), 5,78 (м, 1H), 3,31 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,28 (с, 3H), 2,18 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,35 (с, 6H). МС (ХІАТ) Розраховано для  $\text{M}+\text{H}$ : 476,3. Знайдено: 476,1. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_7\text{O}_2$  4,38 HCl: С, 49,16; Н, 5,93; N, 15,43. Знайдено; С, 49,55; Н, 6,80; N, 14,76.

## Приклад 91

4-(6-Амінопіридин-3-іл)-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер  
5-Бром-2-нітропіридин (10,81г, 53,3ммоль), тетра-н-бутиламоній йодид (0,98г, 2,66ммоль), 2,6-диметилпіперазин (6,69г, 58,6ммоль) і карбонат калію (8,10г, 58,6ммоль) змішували з ДМСО (50мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 4 годин -1. за цей час реакція завершувалася, що підтвердив ТШХ аналіз. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і промивали водою (3x75мл). Об'єднані органічні розчини сушили над  $MgSO_4$ , неорганічні солі видаляли фільтруванням і розчинники, що залишилися, концентрували одержуючи оранжеву тверду речовину. Цю тверду речовину розчиняли в дихлорметані (150мл), до якого додавали триетиламін (10,8г, 14,8мл, 108ммоль) і ди-третбутилдикарбонат (13,95г, 63,9ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин потім охолоджували до кімнатної температури і розводили дихлорметаном (100мл) і промивали водою (1x100мл). Органічний шар потім сушили над  $MgSO_4$ , фільтрували і розчинник випарювали одержуючи оранжеву тверду речовину. Оранжеву тверду речовину розчиняли в ТГФ (500мл) до якого додавали нікель Ренея (9,23г). Реакційну суміш збовтували в атмосфері водню (50псі) протягом 4 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням і розчинник випарювали одержуючи неочищену пурпурову тверду речовину. Цю тверду речовину очищали за допомогою хроматографії елюювали етилацетатом одержуючи 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як пурпурову тверду речовину (4,36г, 26,7%).  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 7,72 (д, J=2,4Гц, 1H), 7,18 (дд, J=2,9, 8,8Гц, 1H), 6,51 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,35 (с, 2H), 4,21 (м, 2H), 3,08 (дд, J=4,4, 11,7Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,35 (д, J=6,8Гц, 6H).

## Приклад 92

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,70ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,14г, 3,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3x10мл) одержуючи 4-[6-(6-бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер - як темну коричнево-сіру тверду речовину (0,620г, 37,6%).  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,79 (с, 1H), 8,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,99 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,36 (дд, J=2,7, 8,8Гц, 1H), 5,99 (м, 1H), 4,28 (м, 2H), 3,30 (м, 2H), 2,93 (дд, J=4,4, 11,7Гц 2H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,11 (м, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,38 (д, J=6,8Гц, 6H).

## Приклад 93

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,051г, 0,083ммоль) розчиняли в дихлорметані (3мл), до якого додавали 2N HCl (2мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Цю суміш концентрували і залишали стояти протягом 10 днів, його потім розчиняли в 2N HCl (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Розчинник видаляли одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,039г, 71,4%).  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $DMCO-d_6$ ) 9,51 (м, 1H), 9,02 (м, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,83 (с, 2H), 5,90 (м, 1H), 3,85 (д, J=11,2Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,76 (дд, J=12,0, 12,0Гц2H), 2,58 (с, 3H), 2,14 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,28 (д, J=6,4Гц, 6H).

## Приклад 94

4-[6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

4-[6-(6-Бром-8-циклопентил-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,450г, 0,735ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,102г, 0,088ммоль) і трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,414г, 1,15ммоль) розчиняли в толуолі (4мл) і повільно доводили до кипіння протягом 2 годин. Розчинник випарювали і тверду речовину розчиняли в дихлорметані (8мл). Цей розчин очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-[6-[8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]-2,6-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (0,275г, 61,9%).  $^1H$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,73 (с, 1H), 8,20 (д, J=9,0Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,32 (дд, J=2,7, 9,0Гц, 1H), 5,89 (м, 1H), 4,51 (д, J=2,4Гц, 1H), 4,26 (м, 2H), 4,17 (д, J=2,4Гц, 1H), 3,93 (к, J=6,8Гц, 2H), 3,28 (д, J=11,7, 2H), 2,90 (дд, J=4,2, 11,7Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,35 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,45 (с, 6H), 1,36 (м, 9H).

## Приклад 95

6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піrido[2,3-d]піримідин-7-он

4-[6-[8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-7-оксо-7,8-дигідропіrido[2,3-d]піримідин-2-іламіно]1-піридин-3-іл]-2,2-диметилпіперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,250г, 0,414ммоль) розчиняли в дихлорметані (3мл) до якого додавали 2N HCl в діетиловому етері (3мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник випарювали і тверду речовину сушили у вакуумній печі протягом 24

годин при 50°C одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(3,5-диметилпіперазин-1-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,120г, 38,1%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 9,51 (м, 2H), 9,0 (м, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,08 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,84 (д, J=9,3Гц, 1H), 7,78 (м, 1H), 5,80 (м, 1H), 3,35 (д, J=11,5Гц, 2H), 3,35 (м, 2H), 2,75 (дд, J=12,2, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 2,19 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,29 (д, J=6,6Гц, 6H). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано, 476,3, Знайдено 476,1. Анал. Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>·2,70HCl, 0,10H<sub>2</sub>O: С, 54,23, Н, 6,28, N, 17,03. Знайдено: С, 54,60; Н, 6,68; N, 16,57.

#### Приклад 96

##### 4-(6-Нітропіридин-3-іл)морфолін

5-Бром-2-нітропіридин (5,14г, 25,3ммоль), тетра-н-бутиламоній йодид (0,467г, 1,27ммоль), морфолін (2,43г, 27,9ммоль) і карбонат калію (3,85г, 27,9ммоль) змішували з ДМСО (50мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 15 годин. Реакційну суміш - розводили етилацетатом і тверді речовини видаляли фільтруванням. Органічний фільтрат промивали водою, потім розчинник випарювали. Залишок потім розтирали з сумішшю дихлорметан/гексани одержуючи 4-(6-нітропіридин-3-іл)морфолін як коричневі голки (2,90г, 54,8%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,16 (м, 1H), 7,97 (д, J=2,9Гц, 1H), 7,15 (дд, J=3,2, 9,3Гц, 1H), 3,45 (м, 4H), 1,72 (м, 4H).

#### Приклад 97

##### 5-Морфолін-4-ілпіридин-2-іламін

4-(6-Нітропіридин-3-іл)морфолін (2,86г, 13,7ммоль) розчиняли в ТГФ (100мл) додавали до нікелю Ренея (1,03г). Реакційну суміш збовтували в атмосфері водню (50псі) протягом 4 годин. Катализатор видаляли фільтруванням і розчинник випарювали одержуючи 5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламін як пурпурову тверду речовину (1,91г, 78,0%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,76 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,16 (дд, J=2,7, 8,8Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 3,01 (м, 4H).

#### Приклад 98

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,70ммоль) і 5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламін (0,668г, 3,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3×10мл). Тверду речовину одержували кип'ятінням в етилацетаті (15мл), охолоджували і фільтрували одержуючи 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як темну коричнево-сіру тверду речовину (0,350г, 26,7%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,78 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,0Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,32 (дд, J=2,7, 8,8Гц, 1H), 6,50 (д, J=8,8Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,84 (м, 4H), 3,16 (м, 4H), 2,61 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

#### Приклад 99

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,290г, 0,597ммоль), тетра-кіс(трифенілфосфін)паладію (0,083г, 0,072ммоль) і трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,336г, 0,932ммоль) розчиняли в толуолі (4мл) і повільно доводили до кипіння протягом 3 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,110г, 38,6%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,95 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,02 (д, J=2,9Гц, 1H), 7,86 (д, J=9,0Гц, 1H), 7,44 (дд, J=3,2, 9,3Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 4,42 (д, J=2,0Гц, 1H), 4,01 (д, J=2,0Гц, 1H), 3,79 (к, J=6,8Гц, 2H), 3,72 (м, 4H), 3,09 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,21 (м, 3H).

#### Приклад 100

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,490г, 1,03ммоль) розчиняли в дихлорметані (5мл). Додавали 2N HCl в діетиловому етері (3мл) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім, додавали ще 2N HCl в діетиловому етері (2мл) і суміш перемішували протягом ще 12 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і водним NaHCO<sub>3</sub>. Шари розділяли і органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували, і розчинник випарювали одержуючи жовту тверду речовину. Тверду речовину перекристалізували з суміші гексани, етилацетат і дихлорметан одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,280г, 60,7%). МС (ХІАТ); М<sup>+</sup>+1: Розраховано, 449,2, Знайдено 449,2. <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) 8,79 (с, 1H), 8,17 (д, J=9,0Гц, 1H), 8,02 (д, J=2,7Гц, 1H), 7,31 (дд, J=2,9, 9,0Гц, 1H), 5,86 (м, 1H), 3,88 (м, 4H), 3,15 (ін, 4H), 2,54 (с, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 2H).

#### Приклад 101

##### 6'-Нітро-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл

5-Бром-2-нітропіридин (5,6г, 27,6ммоль), тетра-н-бутиламоній йодид (0,510г, 1,38ммоль), піперидин (2,58г, 30,3ммоль) і карбонат калію (3,85г, 30,3ммоль) змішували з ДМСО (50мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 4 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і фільтрували. Об'єм зменшували видаляючи етилацетат, розчин, що залишився, розводили водою (50мл). Негайно утворювався осад і його збирали фільтруванням і промивали на воронці водою одержуючи 6'-нітро-3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3]біпіридиніл як оранжево-коричневу тверду речовину (4,90г, 85,7%). <sup>1</sup>H ЯМР δ (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) 7,76 (с, 1H), 7,15 (д, J=7,3Гц, 1H), 6,49 (д, J=8,5Гц, 1H), 3,84 (м, 5H), 3,00 (м, 4H), 2,60 (с, 1H).

## Приклад 102

3,4,5,6-Тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламін 6'-Нітро-3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл (4,69г, 22,6ммоль) розчиняли в ТГФ (100мл), додавали нікель Ренея (1,08г). Реакцію збовтували в атмосфері водню (50псі) протягом 4 годин. Катализатор видаляли фільтруванням і розчинник випарювали одержуючи 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламін як пурпурову тверду речовину (4,86г, 85,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,76 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1Н), 7,19 (дд,  $J=2,9$ , 8,8Гц, 1Н), 6,47 (дд,  $J=0,7$ , 8,8Гц, 1Н), 4,18 (с, 2Н), 2,97 (м, 4Н), 1,71 (м, 4Н), 1,53 (м, 2Н).

## Приклад 103

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он (1,0г, 2,70ммоль) і 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламін (0,668г, 3,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3 $\times$ 10мл) одержуючи 6-бром-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он як коричневу тверду речовину (0,358г, 27,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,79 (с, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,17 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,38 (д,  $J=6,8\text{Гц}$ , 1Н), 5,98 (м, 1Н), 3,1 (м, 4Н), 2,60 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,11 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,57-1,75 (м, 8Н).

## Приклад 104

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-5-метил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он (0,310г, 0,641ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,089г, 0,077ммоль) і трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,361г, 1,0ммоль) розчиняли в толуолі (3мл) і повільно доводили до кипіння протягом 2 годин. Реакційну суміш залишали охолоджуватись, потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,180 мг, 59,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,73 (с, 1Н), 8,16 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1Н), 8,05 (с, 1Н), 8,01 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1Н), 7,36 (дд,  $J=2,9$ , 9,3Гц, 1Н), 5,90 (м, 1Н), 4,52 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1Н), 4,18 (д,  $J=2,2\text{Гц}$ , 1Н), 3,93 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2Н), 3,14 (м, 4Н), 2,41 (с, 3Н), 2,36 (м, 2Н), 2,06 (м, 2Н), 1,84 (м, 2Н), 1,56-1,77 (м, 8Н), 1,21 (т,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3Н).

## Приклад 105

6-Ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл)-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он (0,180г, 0,379ммоль) розчиняли в етилацетаті (10мл) і додавали 6N HCl (10мл), потім суміш перемішували

при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розводили дихлорметаном і водним  $\text{NaHCO}_3$ . Шари розділяли і органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і розчинник випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3]біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,120г, 71,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $-\text{CDCl}_3$ ) 8,78 (с, 1Н), 8,20 (д,  $J=8,5\text{Гц}$ , 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,39 (м, 1Н), 5,85 (м, 1Н), 3,15 (м, 4Н), 2,53 (с, 3Н), 2,36 (с, 3Н), 2,33 (м, 2Н), 2,05 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,77-1,56 (м, 8Н). МС (ХІАТ);  $M^+1$ : Розраховано, 447,2. Знайдено 447,2. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0,35\text{H}_2\text{O}$ : С, 66,31; Н, 6,83; N, 18,56. Знайдено: С, 66,68; Н, 6,76; N, 18,07.

## Приклад 106

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он

До охолодженого ( $-78^\circ\text{C}$ ) розчину 4-етоксимаєляної кислоти етилового естеру (9,85г, 61,47ммоль) в ТГФ (25мл) додавали біс(триметилсиліл)амід літію (77,0мл, 76,85ммоль, 1М розчин в ТГФ). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хвилин до утворення аніону. Потім додавали 4-циклопентиламіно-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбальдегід і реакцію залишали нагріватись до кт і перемішували протягом ночі. Реакційну суміш гасили 10% водним HCl (100мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (загалом 150мл) і органічні шари об'єднували і концентрували одержуючи жовте масло. Хроматографічне очищення на силікагелі (хлороформ/етилацетат градієнт) давало 8-циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он (3,22г, 9,65ммоль). МС (ХІАТ+) 334 ( $M+1$ , 100);  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 8,54 (с, 1Н), 7,47-7,46 (м, 1Н), 5,99-5,90 (м, 1Н), 3,69 (т,  $J=6,25\text{Гц}$ , 2Н), 3,49 (к,  $J=7,03\text{Гц}$ , 2Н), 2,84 (т,  $J=6,25\text{Гц}$ , 2Н), 2,59 (с, 3Н), 2,34-2,29 (м, 2Н), 2,08-2,02 (м, 2Н), 1,88-1,83 (м, 2Н), 1,69-1,65 (м, 3Н), 1,17(т,  $J=7,04\text{Гц}$ , 3Н).

## Приклад 107

4-16-[8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3- $d$ ]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1 карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3- $d$ ]піримідин-7-он (1,0г, 2,86ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,10г, 3,95ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-(6-[8-циклопентил-6-(2-етоксиетил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3- $d$ ]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як оранжеву тверду речовину (0,328г, 20,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,54 (с, 1Н), 8,26 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1Н), 7,98 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1Н), 7,45 (с, 1Н), 7,38 (дд,  $J=2,9$ , 9,3Гц, 1Н), 5,90 (м, 1Н), 3,70 (т,  $J=6,3$ , 1Н), 3,61 (м, 4Н), 3,51 (к,  $J=7,1$ , 1Н), 3,11 (м, 4Н), 2,84 (т,  $J=5,9$ , 1Н), 2,33 (м, 2Н), 2,08 (м, 2Н), 1,87 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,19(т,  $J=7,1$ , 1Н).

## Приклад 108

8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-етоксиетил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,325г, 0,577ммоль) розчиняли в дихлорметані (4мл). Додавали 2N HCl в діетиловому етері (4мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали одержуючи 8-циклопентил-6-(2-етоксиетил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,292г, 97,7%). МС (ХІАТ) Розраховано для МН: 449,2. Знайдено: 449,2. Анал. Розраховано для  $C_{25}H_{33}N_7O_2 \cdot 2,6HCl \cdot 0,35H_2O$ : С, 52,26; Н, 6,56; N, 16,88. Знайдено: С, 52,01; Н, 6,96; N, 16,88.

## Приклад 109

8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он  
6-Бромметил-8-циклопентил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,33г, 3,75ммоль) розчиняли в 2-метоксиетанолі (10мл), додавали карбонат калію (0,778г, 5,63ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім фільтрували і солі промивали етилацетатом. Об'єднані органічні розчини випарювали одержуючи 8-циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як соскоподібну тверду речовину (1,00г, 76,3%).  $^1H$  ЯМР δ (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,60 (с, 1H), 7,71 (т, J=1,6Гц, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,52 (д, J=1,6Гц, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,63 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,60 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), -1,87(м, 2H), 1,68 (м, 2H).

## Приклад 110

8-Циклопентил-2-метансульфініл-6-(2-метоксиетоксиметил)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,46г, 4,18ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (1,31г, 5,01ммоль) розчиняли в дихлорметані (10мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-2-метансульфініл-6-(2-метоксиетоксиметил)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як білу воскоподібну тверду речовину (0,60г, 39,3%).  $^1H$  ЯМР δ (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,94 (с, 1H), 7,88 (т, J=1,7Гц, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,52 (д, J=1,7Гц, 1H), 3,80 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,43 (с, 3H), 2,98 (с, 3H), 2,25 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

## Приклад 111

4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-2-метансульфініл-6-(2-метоксиетоксиметил)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,86ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)-піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,10г, 3,95ммоль) нагрівали із зворотнім

холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-{6-[8-циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (0,140г, 14,7%).  $^1H$  ЯМР δ (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,60 (с, 1H), 8,34 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,69 (т, J=1,4Гц, 1H), 7,42 (м, 1H), 5,91 (м, 1H), 4,53 (д, J=1,2Гц, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,63 (м, 6H), 3,43 (с, 3H), 3,11 (м, 4H), 2,35 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

## Приклад 112

8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

4-{6-[8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл}піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,140г, 0,242ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл). Додавали 2N HCl в діетиловому етері (2мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали одержуючи 8-циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,116г, 85,9%). МС (ХІАТ);  $M^+ + 1$ : Розраховано, 480,3. Знайдено 480,2. Анал. Розраховано для  $C_{25}H_{33}N_7O_2 \cdot 2,16HCl$ : С, 53,78; Н, 6,35; N, 17,56. Знайдено; С, 54,03; Н, 6,64; N, 17,17.

## Приклад 113

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

3-Етоксипропіонової кислоти етиловий естер (12,31г, 84,2ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (40мл), повільно додавали LiHMDS (89мл, 88,9ммоль, 1,0М в ТГФ). Потім додавали 4-циклопентиламіно-2-метилсульфаніл-піримідин-5-карбальдегід (10,0г, 42,2ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, потім доводили до кипіння протягом 7 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і водою, шари розділяли, органічний шар сушили над  $MgSO_4$  і розчинник випарювали одержуючи неочищене масло. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і розводили гексанами одержуючи осад, який збирали фільтруванням одержуючи 8-циклопентил-6-етоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як майже-білу тверду речовину (4,70г, 34,9%).  $^1H$  ЯМР δ (400МГц,  $CDCl_3$ ) 8,47 (с, 1H), 7,52 (т, J=1,5Гц, 1H), 5,82 (м, 1H), 4,32 (д, J=1,7Гц, 1H), 3,53 (к, J=7,1Гц, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,17 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,73 (м, 2H), 1,54 (м, 2H), 1,15 (т, J=7,1Гц, 3H).

## Приклад 114

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он 8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (4,60г, 14,40ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (4,89г, 18,72ммоль) розчиняли в дихлорметані (30мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Неочищений

продукт потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як білу воскоподібну тверду речовину (2,67г, 55,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,94 (с, 1Н), 7,81 (т,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 5,98 (м, 1Н), 4,50 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 3,68 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2Н), 2,96 (с, 3Н), 2,22 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,94 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,31 (т,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3Н).

#### Приклад 115

4-[6-(8-Циклопентил-6-етоксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,0г, 2,86ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (1,10г, 3,95ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-етоксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (0,140г, 14,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,59 (с, 1Н), 8,26 (д,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1Н), 7,97 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,6 (т,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1Н), 7,38 (дд,  $J=2,7$ , 9,0Гц, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 4,55 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1Н), 3,66 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2Н), 3,60 (м, 4Н), 3,11 (м, 4Н), 2,34 (м, 2Н), 2,07 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,30 (т,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3Н).

#### Приклад 116

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

4-[6-[8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,140г, 0,242ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл). Додавали 2N HCl в діетиловому етері (2мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали одержуючи 8-циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,116г, 85,9%). МС (ХІАТ) Розраховано для  $\text{M}+1$ : 450,3. Знайдено: 450,1.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 9,12 (с, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,01 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,76 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 1Н), 5,84 (м, 1Н), 4,32 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1Н), 3,57 (к,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2Н), 3,38 (м, 4Н), 3,23 (м, 4Н), 2,26 (м, 2Н), 1,89 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н), 1,19 (т,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3Н).

#### Приклад 117

8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он 3-Метоксипропіонової кислоти метиловий естер (9,95г, 84,2ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (40мл), повільно додавали LiHMDS (89мл, 88,9ммоль, 1,0М в ТГФ). Потім додавали 4-циклопентиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегід (10,0г, 42,2ммоль) і реакційну суміш кип'ятили протягом 7 днів. Реакційну суміш розпо-

дили етилацетатом і водою, шари розділяли, органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник випарювали одержуючи неочищене масло. Неочищений продукт розчиняли в етилацетаті і розводили гексанами одержуючи осад, який збирали фільтруванням одержуючи 8-циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як майже-білу тверду речовину (3,11г, 24,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,46 (с, 1Н), 7,49 (т,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 5,81 (м, 1Н), 4,28 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 3,37 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,18 (м, 2Н), 1,93 (м, 2Н), 1,73 (м, 2Н), 1,55 (м, 2Н).

#### Приклад 118

8-Циклопентил-2-метансульфаніл-6-метоксиметил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-метилсульфаніл-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (4,44г, 14,54ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазиридин (4,94г, 18,90ммоль) розчиняли в дихлорметані (100мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Об'єм розчинника зменшували до приблизно 50мл і потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-2-метансульфаніл-6-метоксиметил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як майже-білу тверду речовину (2,51г, 53,7%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,93 (с, 1Н), 7,78 (т,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 5,99 (м, 1Н), 4,46 (д,  $J=1,7\text{Гц}$ , 1Н), 3,53 - (с, 3Н), 2,96 (с, 3Н), 2,23 (м, 2Н), 2,12 (м, 2Н), 1,93 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

#### Приклад 119

4-[6-(8-Циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер

8-Циклопентил-2-метансульфаніл-6-метоксиметил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (2,5г, 7,78ммоль) і 4-(6-амінопіридин-3-іл)піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (2,99г, 10,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (25мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 4-[6-(8-циклопентил-6-метоксиметил-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно)піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер як жовту тверду речовину (1,24г, 30,5%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,59 (с, 1Н), 8,26 (д,  $J=9,3\text{Гц}$ , 1Н), 7,97 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,6 (т,  $J=1,5\text{Гц}$ , 1Н), 7,38 (дд,  $J=2,7$ , 9,0Гц, 1Н), 5,89 (м, 1Н), 4,55 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1Н), 3,66 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2Н), 3,60 (м, 4Н), 3,11 (м, 4Н), 2,34 (м, 2Н), 2,07 (м, 2Н), 1,88 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н), 1,48 (с, 9Н), 1,30 (т,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3Н).

#### Приклад 120

8-Циклопентил-6-метоксиметил-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

4-[6-[8-Циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-2-іламіно]піридин-3-іл]піперазин-1-карбонової кислоти трет-бутиловий естер (0,110г, 0,205ммоль) розчиняли в дихлорметані (2мл). Додавали 2N HCl в діетиловому етері (2мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали

одержуючи 8-циклопентил-6-(2-метоксиетоксиметил)-2-(5-піперазин-1-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-ону гідрохлорид як жовту тверду речовину (0,096г, 92,1%). МС (ХІАТ) Розраховано для  $M+1$ : 450,3. Знайдено: 450,1.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 9,12 (с, 2Н), 8,34 (с, 1Н), 8,01 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,83 (с, 1Н), 7,76 (д,  $J=9,5\text{Гц}$ , 1Н), 5,84 (м, 1Н), 4,32 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1Н), 3,57 (к,  $J=6,8\text{Гц}$ , 2Н), 3,38 (м, 4Н), 3,23 (м, 4Н), 2,26 (м, 2Н), 1,89 (м, 2Н), 1,75 (м, 2Н), 1,58 (м, 2Н), 1,19 (т,  $J=6,8\text{Гц}$ , 3Н).

#### Приклад 121

2,6-Диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)морфолін 5-Бром-2-нітропіридин (4,84г, 23,84ммоль), тетра-*n*-бутиламоній йодид (0,440г, 1,19ммоль), 2,6-диметил-морфолін (3,02г, 26,22ммоль) і карбонат калію (3,62г, 26,22ммоль) змішували з  $\text{DMSO}$  (45мл). Реакційну суміш нагрівали при  $80^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і фільтрували. Об'єм фільтрату зменшували до видалення етилацетату і розчин, що залишився, розводили водою (50мл). негайно утворювався осад і його збирали фільтруванням потім промивали на воронці водою одержуючи 2,6-диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)морфолін як оранжеву тверду речовину (4,39г, 78,0%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,16 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1Н), 8,11 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1Н), 7,19 (дд,  $J=2,9$ ,  $9,3\text{Гц}$ , 1Н), 3,77 (м, 2Н), 3,65 (дд,  $J=2,2$ ,  $12,9\text{Гц}$ , 2Н), 2,66 (дд,  $J=10,7$ ,  $12,5\text{Гц}$ , 2Н), 1,29 (д,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6Н).

#### Приклад 122

5-(2,6-Диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламін 2,6-Диметил-4-(6-нітропіридин-3-іл)морфолін (4,00г, 16,86ммоль) розчиняли в ТГФ (100мл), додавали нікель Ренея (3,10г). Реакційну суміш збовтували в атмосфері водню (50псі) протягом 4 годин. Каталізатор фільтрували і розчинник випарювали одержуючи 5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламін як пурпурову тверду речовину (3,05г, 87,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,74 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1Н), 7,16 (дд,  $J=2,9$ ,  $8,8\text{Гц}$ , 1Н), 6,49 (дд,  $J=0,7$ ,  $8,8\text{Гц}$ , 1Н), 3,79 (м, 2Н), 2,34 (дд,  $J=10,5$ ,  $10,5$ , 2Н), 1,22 (д,  $J=6,3\text{Гц}$ , 6Н).

#### Приклад 123

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (1,0г, 2,70ммоль) і 5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламін (0,668г, 3,73ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, збирали фільтруванням і промивали на воронці толуолом (3×10мл) одержуючи 6-бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он як коричневу тверду речовину (0,358г, 27,3%). МС (ХІАТ) Розраховано для  $M+1$ : 513,2. Знайдено: 513,1. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{BrN}_6\text{O}_2$ : С, 56,14; Н, 5,69; N, 16,37. Знайдено: С, 55,90; Н, 5,62; N, 16,10.

#### Приклад 124

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-

піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (0,60г, 1,79ммоль) і 3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламін (0,438г, 2,47ммоль) нафівали із зворотнім холодильником в толуолі (6мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, відфільтровували і промивали толуолом (2×4мл) одержуючи 8-циклопентил-6-етоксиметил-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2Н-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (0,122г, 15,2%). МС (ХІАТ) Розраховано для  $M+1$ : 449,3. Знайдено: 449,3. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ : С, 66,94; Н, 7,19; N, 18,74. Знайдено: С, 66,72; Н, 7,13; N, 18,57.

#### Приклад 125

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфініл-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (0,60г, 1,79ммоль) і 5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламін (0,442г, 2,47ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (6мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, відфільтровували і промивали толуолом (2×4мл) одержуючи 8-циклопентил-6-етоксиметил-2-(5-морфолін-4-ілпіридин-2-іламіно)-8Н-піридо[2,3-*d*]піримідин-7-он (0,142г, 17,6%). МС (ХІАТ);  $M^+1$ : Розраховано, 451,3. Знайдено 451,3. Анал. Розраховано для  $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_2$ : С, 63,98; Н, 6,71; N, 18,65. Знайдено: С, 64,03; Н, 6,66; N, 18,49.

#### Приклад 126

(8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-ілметил)жарбамінової кислоти бензиловий естер 3-Бензилоксикарбоніламінопропіонової кислоти етиловий естер (6,68г, 26,58ммоль) розчиняли в тетрагідрофурани (40мл), повільно додавали  $\text{LiHMDS}$  (28мл, 28ммоль, 1,0М в ТГФ). Потім додавали 4-циклопентиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегід (3,15г, 13,29ммоль) і реакційну суміш доводили до кипіння протягом 7 годин. Реакційну суміш розводили етилацетатом і водою, шари розділяли, органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$  і розчинник випарювали одержуючи неочищене масло. Неочищене масло очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи (8-циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-ілметил)жарбамінової кислоти бензиловий естер як біло-жовту воскоподібну тверду речовину (1,67г, 29,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,57 (с, 1Н), 7,56 (с, 1Н), 7,26-7,36 (м, 5Н), 5,93 (м, 1Н), 5,56 (т,  $J=6,1\text{Гц}$ , 1Н), 5,08 (с, 2Н), 4,25 (д,  $J=6,2\text{Гц}$ , 2Н), 2,60 (с, 3Н), 2,30 (м, 2Н), 2,05 (м, 2Н), 1,86 (м, 2Н), 1,69 (м, 2Н).

#### Приклад 127

(8-Циклопентил-2-метансульфініл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-ілметил)жарбамінової кислоти бензиловий естер (8-Циклопентил-2-метилсульфаніл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-*d*]піримідин-6-ілметил)жарбамінової кислоти бензиловий естер



(1,67г, 3,93ммоль) і 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазирин (1,34г, 5,11ммоль) розчиняли в дихлорметані (20мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційну суміш потім очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи (8-циклопентил-2-метансульфініл-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметил)карбаїнової кислоти бензиловий естер як білу тверду речовину (0,98г, 56,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,89 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,32 (м, 5H), 5,96 (м, 1H), 5,52 (т,  $J=6,4\text{Гц}$ , 1H), 5,09 (с, 2H), 4,32 (д,  $J=6,3\text{Гц}$ , 2H), 2,95 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,69 (м, 2H).

#### Приклад 128

[8-Циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметил]карбаїнової кислоти бензиловий естер

8-Циклопентил-6-етоксиметил-2-метансульфініл-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,90г, 2,04ммоль) і 3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламін (0,497г, 2,82ммоль) нагрівали із зворотнім холодильником в толуолі (10мл) протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і осад, що утворився, відфільтровували і промивали толуолом (2x4мл) одержуючи [8-циклопентил-7-оксо-2-(3,4,5,6-тетрагідро-2H-[1,3']біпіридиніл-6'-іламіно)-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-ілметил]карбаїнової кислоти бензиловий естер (0,320г, 28,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,55 (с, 1H), 8,12 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 8,03 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,27-7,35 (м, 5H), 5,88 (м, 1H), 5,62 (т,  $J=6,1\text{Гц}$ , 1H), 5,09 (с, 2H), 4,25 (д,  $J=6,4\text{Гц}$ , 2H), 2,34 (м, 2H), 2,04 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,71 (м, 5H), 1,60 (м, 3H).

#### Приклад 129

8-Циклопентил-2-[5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-6-(1-етоксивініл)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

6-Бром-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,062г, 0,121ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,017г, 0,015ммоль) і трибутил-(1-етоксивініл)станан (0,068мг, 0,188ммоль) розчиняли в толуолі (2мл) і повільно доводили до кипіння і кип'ятили протягом 12 годин. Додавали ще тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0,010г) і реакцію доводили до кипіння і кип'ятили протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі одержуючи 8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-6-(1-етоксивініл)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як жовту тверду речовину (0,055г, 90,2%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,72 (с, 1H), 8,17 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 7,99 (д,  $J=2,9\text{Гц}$ , 1H), 7,83 (с, 1H), 7,29 (дд,  $J=2,9$ ,  $9,0\text{Гц}$ , 1H), 5,89 (м, 1H), 4,51 (д,  $J=2,5\text{Гц}$ , 1H), 4,17 (д,  $J=2,4\text{Гц}$ , 1H), 3,93 (к,  $J=7,1\text{Гц}$ , 2H), 3,83 (м, 2H), 3,37 (д,  $J=10,3\text{Гц}$ , 2H), 2,44 (дд,  $J=10,5$ ,  $10,5$ , 2H), 2,41 (с, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,06 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,36 (т,  $J=7,1\text{Гц}$ , 3H), 1,26 (д,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H).

#### Приклад 130

6-Ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-

диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-2-[5-(2,6-диметил-морфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-6-(1-етоксивініл)-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,055г, 0,109ммоль) розчиняли в етилацетаті (3мл) і 1N водному HCl (2мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Реакційну суміш розводили дихлорметаном і водним  $\text{NaHCO}_3$ . Шари розділяли і органічний шар сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і розчинник випарювали одержуючи 6-ацетил-8-циклопентил-2-[5-(2,6-диметилморфолін-4-іл)піридин-2-іламіно]-5-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,020г, 38,4%). МС (ХІАТ) Розраховано для  $\text{M}+1$ : 477,3. Знайдено: 477,2.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,79 (с, 1H), 8,1 (д,  $J=9,0\text{Гц}$ , 1H), 8,00 (д,  $J=2,7\text{Гц}$ , 1H), 7,90 (с, 1H), 7,30 (дд,  $J=3,1$ ,  $9,3\text{Гц}$ , 1H), 5,87 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 3,37 (д,  $J=10,0\text{Гц}$ , 2H), 2,54 (с, 3H), 2,46 (дд,  $J=11,7$ ,  $11,7$ , 2H), 2,37 (с, 3H), 2,32 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,87 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,27 (д,  $J=6,4\text{Гц}$ , 6H).

#### Приклад 131

8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфаніл-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

2-(Діетоксифосфорил)пропіонової кислоти етиловий естер (15,24г, 64ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (100мл), повільно при  $-70^\circ\text{C}$  додавали н-бутиллітій (47,7мл, 119ммоль, 2,5M в гексанах).

4-Циклопентиламіно-2-метилсульфанілпіримідин-5-карбальдегід (15г, 63ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (70мл), потім додавали до реакційної суміші і залишали її нагріватись до  $-40^\circ\text{C}$ . Через 3 годин реакцію нагрівали до кімнатної температури, виливали в холодну 1N лимонну кислоту і екстрагували діетиловим етером. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували одержуючи жовте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Одержане масло розчиняли в 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундецен-7-ені (75мл) і нагрівали при  $150^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (350мл), промивали 5% HCl і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , потім фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок, що залишився, розводили діетиловим етером і осад, що випав, відфільтровували одержуючи 8-циклопентил-6-метил-2-метилсульфаніл-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он як білу тверду речовину (6,33г, 31,3%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,52 (с, 1H), 7,39 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 1H), 5,96 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,30 (м, 2H), 2,19 (д,  $J=1,2\text{Гц}$ , 3H), 2,07 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,67 (м, 2H).

#### Приклад 132

8-Циклопентил-2-метансульфініл-6-метил-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

8-Циклопентил-6-метил-2-метилсульфаніл-8H-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (2,56г, 9,30ммоль) розчиняли в дихлорметані (17мл) і метанолі (17мл), додавали 2-бензолсульфоніл-3-фенілоксазирин і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин. Розчинник видаляли і додавали діетиловий етер. Осад збирали фільтруванням одержуючи 8-циклопентил-2-метансульфініл-6-метил-8H-

піридо[2,3-d]піримідин-7-он як білу тверду речовину (2,30г, 84,8%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,85 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,99 (м, 1H), 2,95 (с, 3H), 2,27 (д,  $J=1,2$ Гц, 3H), 2,24 (м, 2H), 2,13 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,70 (м, 2H).

#### Приклад 133

6-Бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламіно)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.

Суспензію 6-бром-8-циклопентил-2-метансульфініл-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (1,00г, 2,70ммоль) і 4-метоксибензиламіну (0,39мл, 4,0ммоль) в толуолі (15мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Розчин охолоджували і одержану тверду речовину збирали фільтруванням одержуючи

6-бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламіно)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,04г, 86,4%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,6 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 4,59 (м, 2H), 5,96 (м, 1H), 6,1 (м, 1H), 6,86 (д,  $J=8,3$ Гц, 2H), 7,27 (д,  $J=8,1$ Гц, 2H), 8,5 (ш с, 1H). МС (ХІАТ) ( $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{Br}_1\text{N}_4\text{O}_2$ ): Розраховано для М+Н, 443,1; Знайдено, 443,1

#### Приклад 134

8-Циклопентил-6-(1-етоксивініл-2-(4-метоксибензиламіно))-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он

Суспензію 6-бром-8-циклопентил-2-(4-метоксибензиламіно)-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (0,44г, 1,0ммоль), трибутил(1-етоксивініл)олова (0,53мл, 1,6ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,14г, 0,12ммоль) в толуолі (5мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом двох годин. Суспензію охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат концентрували і залишок розтирали з гексаном одержуючи тверду речовину. Хроматографували на силікагелі (5-50% етилацетат в гексані протягом 15 хвилин) одержуючи 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл-2-(4-метоксибензиламіно))-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (0,35г, 81%).  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$  (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,34 (т,  $J=7,1$ Гц, 3H), 1,6 (м, 2H), 1,7 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,90 (к,  $J=7,0$ Гц, 2H), 4,13 (д,  $J=2,2$ Гц, 1H), 4,48 (д,  $J=2,2$ Гц, 1H), 4,59 (д,  $J=5,4$ Гц, 2H), 5,87 (м, 1H), 6,0 (м, 1H), 6,86 (д,  $J=8,6$ Гц, 2H), 7,27 (д,  $J=8,6$ Гц, 2H), 8,5 (ш с, 1H). МС (ХІАТ) ( $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3$ ) Розраховано для М+Н, 435,2; Знайдено, 435,3.

#### Приклад 135

6-Ацетил-2-аміно-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он.

Розчин 8-циклопентил-6-(1-етоксивініл-2-(4-метоксибензиламіно))-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-ону (2,90г, 6,67ммоль) в трифтороцтовій кислоті (50мл) нагрівали із зворотнім холодильником протягом 8 годин. Після охолодження, розчин концентрували у вакуумі і розводили водою. Одержану суспензію робили основною використовуючи 1N NaOH і тверду речовину збирали фільтруванням. Тверду речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і хроматографували на силікагелі, елюювали етилацетатом одержуючи 6-ацетил-2-аміно-8-циклопентил-5-метил-8Н-піридо[2,3-d]піримідин-7-он (1,51г, 79,1%). Тпл. 182-186°C.  $^1\text{H}$  ЯМР  $\delta$

(400МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,6 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,3 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,52 (с, 3H), 5,34 (с, 2H), 5,84 (м, 1H), 8,63 (с, 1H). МС (ХІАТ) ( $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$ ) Розраховано для М+Н, 287,1; Знайдено, 287,1.

#### Приклад 136

##### Біологічні дослідження

Для визначення інгібувальної здатності і селективності сполук представленого винаходу по відношенню до Cdk4 і подібних кіназ, сполуки оцінювали в стандартних тестах як заведено використовуючи вимірювання інгібування циклін-залежних кіназ і інших протеїнкіназ [дивіться наприклад D. W. Fry et al., J. Biol. Chem. 2001, 276, 16617-16623].

Дослідження проводили як описано нижче.

##### Дослідження інгібування Cdk2/Циклін А

Дослідження по визначенню  $\text{IC}_{50}$  Cdk2 ферменту і кінетичну оцінку проводили наступним чином. Використовували 96-луночні фільтрувальні планшети (Millipore MADVN6550). Кінцевий досліджуваний об'єм становить 0,1мл і містить буфер А (20мм TRIS (трис[гідроксиметил]амінометан) (рН7,4), 50мм NaCl, 1мм дитіотреїтол, 10мм  $\text{MgCl}_2$ ), 12мм АТФ, що містить 0,25мкCi [ $^{32}\text{P}$ ]АТФ, 20нг Cdk2/циклін А, 1мкг ретинобластоми і тестуємої сполуки прийнятно розведеної в буфері А (Буфер А, один без додавання тестуємої сполуки використовували як контрольний для неінгібованої. Буфер А містить надлишок EDTA, що використовували для визначення рівня фонового  $^{32}\text{P}$  у відсутності активності ферменту). Всі компоненти, за винятком АТА, додавали до лунок і планшети поміщали на змішувач планшетів на 2 хвилини. Реакцію починали шляхом додавання [ $^{32}\text{P}$ ]АТФ і планшети інкубували при 25°C протягом 15 хвилин. Реакцію закінчували шляхом додавання 0,1мл 20% ТСА. Планшет зберігали при 4°C протягом, принаймні, 1 години дозволяючи субстрату випасти в осад. Лунки потім промивали п'ять разів 0,2мл 10% ТСА і визначали включення  $^{32}\text{P}$  використовуючи планшетний беталічильник (Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). Визначали  $\text{IC}_{50}$  тестованої сполуки використовуючи метод середньої дії [Chou, T-C і Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens i for the quantitation of synergism i antagonism of chemotherapeutic agents. In: New Avenues in Developmental Pak Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. і Connors, T. A.), pp.37-64. Academic Press, New York, 1987].

##### Дослідження інгібування Cdk4/Циклін D

Дослідження по визначенню  $\text{IC}_{50}$  Cdk4 ферменту і кінетичну оцінку проводили наступним чином. Використовували 96-луночні фільтрувальні планшети (Millipore -MADVN6550). Кінцевий досліджуваний об'єм становить 0,1мл і містить буфер А (20мм TRIS (трис[гідроксиметил]амінометан) (рН7,4), 50мм NaCl, 1мм дитіотреїтол, 10мм  $\text{MgCl}_2$ ), 25мкМ АТФ, що містить 0,25мкCi [ $^{32}\text{P}$ ]АТФ, 20нг Cdk4, 1мкг ретинобластоми і тестуємої сполуки прийнятно розведеної в буфері А. Буфер А, один без додавання тестуємої сполуки використовували як контрольний для неінгібованої. Буфер А містить надлишок EDTA, що використовували для визначення рівня фонового  $^{32}\text{P}$  у відсутності активності ферменту. Всі компоненти, за винятком

Таблиця 1

АТА, додавали до лунок і планшети поміщали на змішувач планшетів на 2 хвилини. Реакцію починали шляхом додавання [ $^{32}\text{P}$ ]АТФ і планшети інкубували при 25°C протягом 15 хвилин. Реакцію закінчували шляхом додавання 0,1 мл 20% трихлороцтової кислоти (ТСА). Планшет зберігали при 4°C протягом, принаймні, 1 години дозволяючи субстрату випасти в осад. Лунки потім промивали п'ять разів 0,2мл 10% ТСА і визначали включення  $^{32}\text{P}$  використовуючи планшетний беталічильник (Wallac Inc., Gaithersburg, Md.). Визначали  $\text{IC}_{50}$  тестованої сполуки використовуючи метод середньої дії [Chou, T-C і Talalay, P. Applications of the median effect principle for the assessment of low-dose risk of carcinogens і for the quantitation of synergism і antagonism of chemotherapeutic agents. In: New Avenues in Developmental Pak Chemotherapy (Eds. Harrap, K. T. і Connors, T. A.), pp.37-64. Academic Press, New York, 1987].

#### Дослідження інгібування FGFr

Для дослідження FGF рецептору (FGFr) тирозинкінази використовували 96-луночні планшети (100мкл/інкубування/лунка) і умови оптимізували для вимірювання включення  $^{32}\text{P}$  з [ $\gamma\text{-}^{32}\text{P}$ ]АТФ в глутамат-тірозин співполімерний субстрат. Коротко, до кожної лунки додавали 82,5мкл інкубаційного буферу В (25мм Hepes (pH7,0), 150мм NaCl, 0,1% Triton X-100, 0,2мм PMSF, 0,2мм  $\text{Na}_3\text{VO}_4$ , 10мм  $\text{MnCl}_2$ ) і 750мг/мл Poly (4:1) глутамат-тірозин після чого 2,5мкл сполуки, що тестується, в буфері В і 5мкл 7,5мкг/мкл розчину FGFr для ініціювання реакції. Потім 10-хвилин інкубували при 25°C, до кожної лунки додавали 10мкл [ $\gamma\text{-}^{32}\text{P}$ ]АТФ (0,4мкCi плюс 50мкМ АТФ) і зразки інкубували протягом ще 10 хвилин при 25°C. Реакцію закінчували додаючи 100мкл 30% трихлороцтової кислоти (ТСА), що містить 20мм пірофосфату натрію і осаджували матеріал на фільтр з скловолокна (Wallac). Фільтри промивали три рази 15% ТСА, що містить 100мм пірофосфату натрію, і відраховували радіоактивність, що залишилась на фільтрі в зчитувачі Wallac 1250 Betaplate. Визначали неспецифічну активність як радіоактивність, що залишилась на фільтрах після інкубування зразків тільки з буфером (без ферменту). Специфічну ферменту активність (фермент плюс буфер) визначали як загальну активність мінус неспецифічна активність. Концентрацію тестованої сполуки, що інгібує специфічну активність на 50% ( $\text{IC}_{50}$ ) визначали ґрунтуючись на кривій інгібування.

Результати приведених вище досліджень для декількох сполук представленого винаходу порівнювали з сполуками [описаними в WO 98/33798] і приведеними в Таблиці 1. Для порівняння, де можливо, також забезпечуються дані для С2 феніламіноаналогів кожної сполуки Прикладу. Ці аналоги відрізняються від сполук прикладів заміною атому азоту піридинного кільця на СН і відрізняються від сполук даного винаходу верхнім індексом (наприклад, феніламіноаналог сполуки Прикладу 1 позначається 1'). Ці С2-феніламінопіридопиримідинони були раніше [описані в заявках на патенти WO 98/33798 і WO 01/70741].

Приклад	Cdk4 $\text{IC}_{50}$ (мкМ)	Cdk2 $\text{IC}_{50}$ (мкМ)	FGFr $\text{IC}_{50}$ (мкМ)
1'	0,21	0,021	2,98
1	0,145	5,01	>5
3'	0,002	0,043	0,08
3	0,016	6,052	1,032
5'	0,001	0,142	0,086
5	0,019	HA	0,99
7'	0,004	5,950	0,042
7	0,595	>5	HA
11'	0,005	0,095	0,088
11	0,012	HA	2,12
12	0,175	HA	HA
13	>5	HA	HA
14	0,260	HA	HA
15'	0,005	0,439	1,74
15	0,160	>5	>5
18'	0,015	0,139	HA
18	0,051	>5	HA
20'	0,002	0,059	0,153
20	0,027	4,05	1,605
22'	0,009	3,149	HA
22	1,70	>5	>5
24'	0,004	>5	HA
24	0,005	>5	>5
29'	HA	HA	HA
29	0,013	>5	4,38
31'	0,006	5	3,943
31b	0,049	>5	>5
33'	0,006	0,556	0,535
33	0,123	>5	>5
36'	0,006	0,233	1,83
36	0,011	>5	>5
37'	HA	HA	HA
37	>5	>5	>5
38'	0,088	0,080	HA
38	0,95	>5	>5
50	0,145	>5	>5
51'	0,005	0,179	0,711
51	0,135	>5	HA
53'	0,018	>5	0,94
53	0,036	>5	>5
54	1,1	>5	>5
55	0,024	>5	>5
57'	0,014	0,084	>5
57	>5	>5	>5
59'	0,006	0,024	0,081
59	0,015	2,5	1,52
61'	0,006	0,119	4,35
61	0,013	0,835	1,38
64	0,92	>5	4,47
65	0,430	3,30	>5
66	0,763	>5	0,515
70	0,135	>5	>5
72	0,005	>5	
74	0,014	>5	>5
75	0,074	>5	>5
77	0,019	>5	>5
81	0,012	>5	>5
82	0,440	>5	>5
84'	0,007	>5	1,078

84	0,580	>5	>5
88'	0,020	1,33	>5
88			
90	0,021	>5	>5
93'	0,015	1,86	>5
93	0,063	>5	>5
95'	0,005	0,545	1,815
95	0,037	>5	>5
98	1,95	>5	>5
100	0,004	>5	>5
103	>5	>5	НА
105	0,005	>5	>5
108'	0,007	0,205	0,136
108	0,124	>5	>5
112	0,031	>5	>5
116	0,018	>5	>5
120	0,013	3,800	2,470
124	0,545	>5	>5
125	0,018	>5	>5
130	0,030	>5	>5

#### Приклади рецептур

Як зазначено вище, сполуки винаходу будуть типово формуватись із звичайними наповнювачами, розріджувачами і носіями з утворенням композицій, що добре придатні для зручного введення ссавцям. Наступні приклади ілюструють типові композиції, що , забезпечуються в наступних втіленнях цього винаходу.

#### Приклад 137

##### Рецептури

##### Склад таблетки

Інгредієнт	Кількість
сполука 36b Прикладу 36	50мг
лактоза	80мг
кукурудзяний крохмаль (для суміші)	10мг
кукурудзяний крохмаль (для пасти)	8мг

стеарат магнію (1%)

2мг

150мг.

Сполуки представленого винаходу змішували з лактозою і кукурудзяним крохмалем (для суміші) і перемішували до однорідного порошку. Кукурудзяний крохмаль (для пасти) суспендували в 6мл води і нагрівали при перемішуванні до утворення пасти. Пасту додавали до перемішаного порошку і суміш гранулювали. Вологі гранули пропускали крізь жорстке сито №8 і сушили при 50°C. Суміш змащували 1% стеарату магнію і пресували в таблетку. Таблетки вводили пацієнтові в дозі від 1 до 4 кожен день для попередження і лікування раку.

#### Приклад 138

##### Парентеральний розчин

До розчину 700мл пропіленгліколю і 200мл води для ін'єкції додавали 20,0г сполуки 36b представленого винаходу. Суміш перемішували і рН доводили до 5,5 використовуючи хлорводневу кислоту. Об'єм доводили до 1000мл водою для ін'єкцій. Розчин стерилізували, наповнювали 5,0мл ампули, кожна містила 2,0мл (40мг сполуки), і запаювали під азотом. Розчин вводили за допомогою ін'єктування пацієнтові, що страждає на рак і потребує такого лікування.

Винахід і способи і процеси його проведення і використання зараз описані так повно, зрозуміло, коротко і чіткими термінами, що дає можливість будь-якій особі, що є спеціалістом в цій галузі, виконати і використати його. Зрозуміло, що вище описуються переважні втілення представленого винаходу і що модифікації можуть бути зроблені без відходу від духу або рамок представленого винаходу, як показано в пунктах формули. Особливо вказуються і чітко окреслюють предмет винаходу наступні пункти формули, що закінчують цей опис.